

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A.O. 5894

THÈSE DE DOCTORAT ÈS SCIENCES PHYSIQUES

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Michel ALLARD

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

Sujet de la Thèse :

RÉACTIONS DE MEERWEIN

Soutenue le 28 Juin 1971 devant la commission d'Examen

MM. P. CADIOT	Président
J. LEVISALLES	} Examineurs
S. JULIA	
J.F. BIELLMANN	

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A.O. 5894

THÈSE DE DOCTORAT ÈS SCIENCES PHYSIQUES

présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Michel ALLARD

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES

Sujet de la Thèse :

RÉACTIONS DE MEERWEIN

Soutenue le 28 Juin 1971 devant la commission d'Examen

MM. P. CADIOT	<i>Président</i>
J. LEVISALLES	} <i>Examineurs</i>
S. JULIA	
J.F. BIELLMANN	

UNIVERSITY OF
LEIDEN
LIBRARY

THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES PHYSIQUES

Présentée à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Michel ALLARD

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES



Sur le sujet de la Thèse

REACTIONS DE MEERWEIN

Présentée le 23 Juin 1971 devant la Commission d'Examen

M. R. CAROT
J. LEVILLAIN
J. J. J. J.
L. BILMANN

A mes parents,

en témoignage d'affection.

A Monsieur le Professeur LEVISALLES,

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Je lui dois le sujet de ce travail dont il a suivi le développement avec le plus grand intérêt, en me guidant par ses conseils et son soutien sans cesse renouvelés.

Je tiens à remercier :

Monsieur le Professeur CADIOT

Monsieur S. JULIA, Directeur de Recherche au CNRS

Monsieur BIELLMANN, Maître de Recherche au CNRS

pour avoir accepté de juger ce travail.

Ce travail a été fait dans les laboratoires de Chimie organique de l'Université de Nancy (1966-1970) et de l'Université de Paris VI (1970-1971).

J'exprime mes remerciements :

à H. RUDLER dont les conseils m'ont été précieux lors de la première partie de ce travail,

à mes camarades de laboratoire, en particulier A. ABAD, L. HAMON, M. EPHRITIKHINE, pour les discussions fructueuses que nous avons eues ensemble

et à Mademoiselle BEGAUX qui s'est chargée de la reproduction de cette thèse.

Je suis reconnaissant au CNRS de son aide matérielle.

Le travail présenté se divise en deux parties qui n'ont d'autre trait commun que le nom d'un chimiste (H. MEERWEIN) qui est à l'origine des deux réactions dont nous avons étudié certains aspects.

Dans une première partie, nous avons mis en évidence l'influence d'un groupement cétonique sur la transposition de WAGNER-MEERWEIN lors de la solvololyse de tosylates stéroïdes. Cette influence se manifeste tant au niveau des produits de la réaction qu'au niveau de la vitesse de solvololyse.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié certains aspects stéréochimiques de la décomposition des sels d'aryl diazonium par les sels de cuivre monovalent en présence d'oléfines (réaction de MEERWEIN). De plus nous avons proposé une nouvelle synthèse de cétones arylées par l'intermédiaire de leurs dérivés énoliques.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>1ère partie</u> : Influence d'un carbonyle sur la transposition de MEERWEIN en série stéroïde.	
I - Introduction	1
Bibliographie	9
II - Déshydratation par PCl_5 et acétolyse en série hydroxy- 3β diméthyl-4,4 (5α) cholestanone-7	11
III - Déshydratation par PCl_5 et acétolyse en série hydroxy- 3β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7.	
Mise en évidence de migration d'hydrures	12
IV - Etude cinétique	13
Bibliographie	18
V - Conclusion	19
 <u>2ème partie</u> : Stéréochimie de la réaction de MEERWEIN	
Synthèse de cétones arylées	
<u>Chapitre I</u> : Stéréochimie de la réaction de MEERWEIN	
I - Introduction	20
II - Résultats	27
III - Discussion	38
<u>Chapitre II</u> : Réaction de SANDMEYER à basse température	43
<u>Chapitre III</u> : Synthèse de cétones arylées	
I - Introduction	46
II - Résultats	49
III - Discussion	63
IV - Conclusion	66
 Partie expérimentale	67
 Bibliographie	99

1ère PARTIE

INFLUENCE D'UN CARBONYLE
SUR LA TRANSPOSITION DE MEERWEIN
EN SERIE STEROIDE

I - INTRODUCTION

A - Généralités.

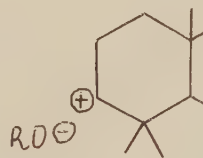
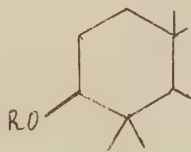
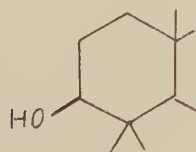
La déshydratation par le pentachlorure de phosphore des alcools néopentyliques stéroïdes et la solvolysé de leurs esters sulfoniques, en particulier les tosylates, sont deux réactions classiques dans la chimie des triterpènes (1).

Dès 1945, RUZICKA (2) et ses collaborateurs, en traitant différents triterpènes par PCl_5 , suggérèrent qu'un réarrangement rétropinacolic avec contraction du cycle A devait intervenir pour les alcools équatoriaux.

En 1947, DOREE, Mc GUIE et KURZER (3), puis en 1948, RUZICKA, MONTAVON et JEGER (4) élucidèrent, en utilisant ce réarrangement, la structure des cycles A et B du lanostérol.

1 - Mécanisme.

Le traitement des alcools par le pentachlorure de phosphore fournit un ester chlorophosphorique Ib qui se scinde facilement, comme l'ester sulfonique Ia dans le cas des tosylates, en ion carbonium qui existe soit sous forme solvatée, soit sous forme de paire d'ions II avec le groupement nucléofuge.

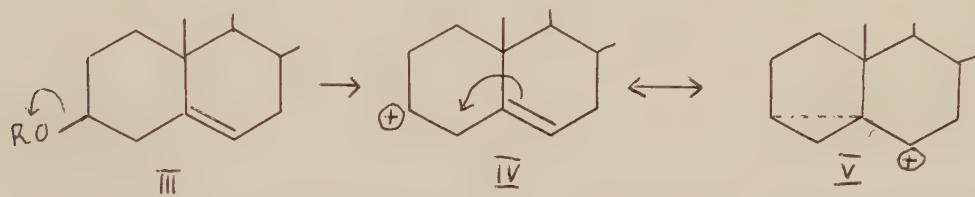


Ia : R = Ts

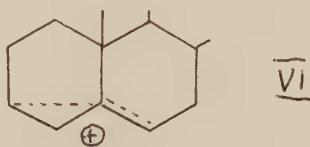
b : R = PCl_4

II

Il a été montré que dans de nombreux cas la coupure de la liaison C_3-O rendue labile soit par formation de l'ester chlorophosphorique, soit par formation de l'ester sulfonique, tosylate ou mésylate, est rendue plus facile par un groupement ou une liaison voisins. L'exemple classique est la participation à la solvolysé des tosylates III d'une double liaison en C_5-C_6 du squelette stéroïde, telle qu'elle a été étudiée par WINSTEIN (5) et son équipe. Dans ce cas, il se forme un carbocation délocalisé sur les atomes $C-3$ et $C-6$.



On peut alors écrire le carbocation comme une forme résonante entre IV et V, soit VI.



Ce sont ces études de solvolysé qui sont à la base du concept d'ion non-classique.

Dans une telle solvolysé avec participation, on doit s'attendre à une augmentation de la vitesse par rapport à la solvolysé de tosylates dans lesquels une participation n'est pas possible. Les groupements susceptibles d'assister une solvolysé sont extrêmement nombreux : cyclopropyle (6), méthoxyle (7), vinyle (8,9), phényle (10), benzoxyle (11) etc...

2 - Stéréochimie.

a - Cas des épimères 3β .

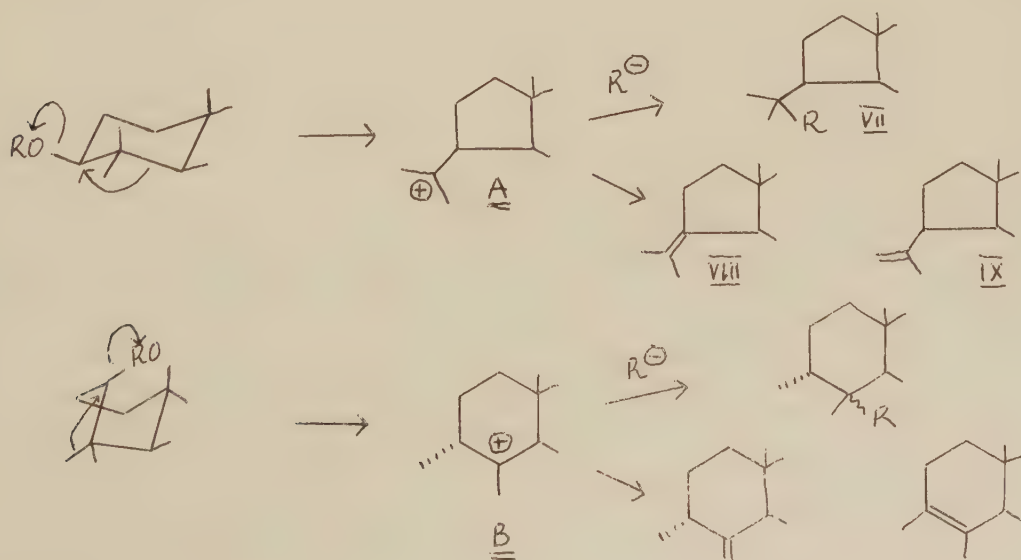
Dans le cas des hydroxy- 3β diméthyl-4,4 stéroïdes la réaction se fait en général avec contraction du cycle A (12).

Comme cela a été reconnu par BARTON (13), cette contraction est facilitée par la coplanéité des liaisons O-C₃ et C₄-C₅.

En effet, dans une conformation chaise du cycle A, pour les alcools 3β, les liaisons O-C₃ et C₄-C₅ sont antipériplanaires. Dans ce cas, la coupure de la liaison O-C₃ est certainement aidée par la migration de la liaison C₄-C₅ pour conduire à un carbocation A. Dans un milieu de constante diélectrique suffisante et en présence d'un nucléophile puissant, le carbocation A évolue par addition du nucléophile pour conduire au produit de substitution-réarrangement VII.

Dans un milieu peu nucléophile, le carbocation A se stabilise par perte d'un proton en C₃ pour conduire au dérivé isopropylidénique VIII qui est le produit majeur, ou par perte d'un proton en C₂₈ ou C₂₉ pour conduire au dérivé isopropénylique IX défavorisé à cause de l'interaction isopropényle-méthyle en C₁₀ existant dans ce dernier (12). Dans une conformation bateau du cycle A, un des groupements méthyle en C₄, antipériplanaire par rapport à la liaison O-C₃, migre avec facilité pour conduire au carbocation B qui peut se stabiliser comme précédemment.

Il a été montré qu'une conformation du cycle A, dans laquelle on relâche l'interaction diaxiale entre méthyle en C_{4β} et méthyle en C₁₀ peut avoir de l'importance (14).



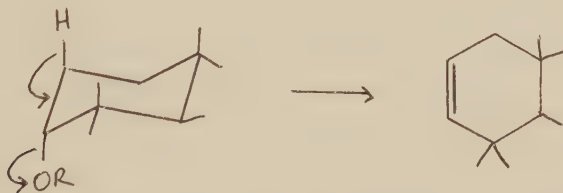
Dans une conformation bateau du cycle A, un des hydrogènes en C₂ est susceptible de s'éliminer facilement puisque antipériplanaire par rapport à la liaison O-C₃, pour conduire au Δ^2 stéroïde X. Il convient cependant de remarquer que celui-ci peut également provenir d'une forme chaise du cycle A par un mécanisme pyrolytique, comme cela a été mis en évidence par des marquages avec du deutérium (15).

b - Cas des épimères 3 α .

Pour les hydroxy-3 α diméthyl-4,4 stéroïdes, dans une conformation chaise du cycle A, il peut y avoir soit migration du méthyle en C_{4 β} pour conduire à un carbocation C qui se stabilise comme précédemment,



soit élimination de l'hydrogène 2 β pour conduire au Δ^2 stéroïde.



Une conformation bateau du cycle A n'a jamais été invoquée pour expliquer les produits de solvolysse des épimères 3 α .

B - Influence d'un groupement cétonique.

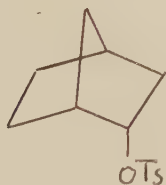
L'influence d'un groupement cétonique sur le déroulement de la contraction rétropinacologique a fait l'objet de relativement peu d'études, et les résultats en sont assez contradictoires.

Une influence du carbonyle peut se manifester de deux façons différentes :

- du point de vue cinétique une cétone, par son effet attracteur d'électrons, doit diminuer la vitesse de solvolysé par rapport à la même série non cétonique,
- du point de vue chimique les produits obtenus peuvent être différents en série cétonique et en série non cétonique.

1 - Résultats cinétiques.

Les études faites par GASSMAN et MARSHALL (16) semblent montrer qu'en série bicyclo (2,2,1) heptanique la vitesse de solvolysé des tosylates endo n'est pas influencée par la présence d'un groupement carbonyle en C₇.



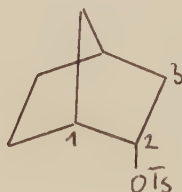
$$\text{à } 20^{\circ}\text{C } k_1 = 8,28 \cdot 10^{-8} \text{ sec}^{-1} \quad (17)$$



$$k_1 = 8,66 \cdot 10^{-8} \text{ sec}^{-1} \quad (16)$$

En fait, il semble (18) que le carbonyle, en plus de son rôle électronique qui doit faire diminuer la constante absolue de vitesse, exerce une influence contraire par des déformations purement géométriques dues à l'introduction d'un carbone trigonal dans un système rigide.

En effet, le carbonyle, pour des raisons géométriques augmente la valeur de l'angle $C_1C_2C_3$ par rapport à la série non-cétonique. L'état fondamental se rapproche donc de l'état de transition dans lequel cet angle doit être plus proche de 120° , ce qui va se traduire par une augmentation de la vitesse de solvolyse.



KRAUS et ROTHENWOHRER (19) étudient l'acétolyse des tosyloxy-2 endo céto-9 bicyclo (3,3,1) nonane XIa et tosyloxy-2 endo céto-8 bicyclo (3,2,1) octane XIIa en les comparant aux mêmes tosylates non cétoniques XIb et XIIb.



XI a : X = O
b : X = H₂



XII a : X = O
b : X = H₂

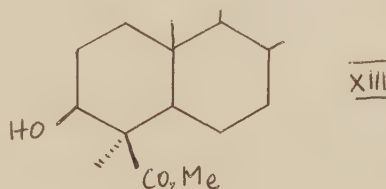
Ils ne constatent qu'un ~~faible~~ ralentissement (de l'ordre de 5 à 7 fois) de la vitesse en série cétonique par rapport à la série non cétonique. Ce ralentissement est attribué à un effet électronique attracteur de la cétone.

Les études cinétiques en série bicyclique ne semblent donc attribuer qu'un effet réduit au groupement cétonique dans le déroulement des solvolyses.

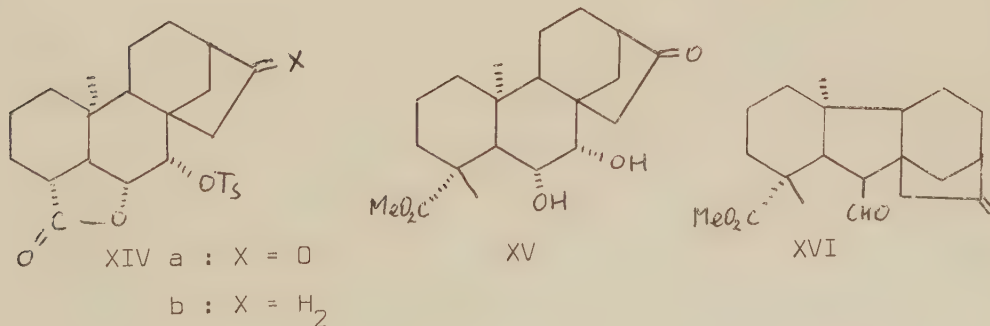
2 - Résultats chimiques.

Il en va tout différemment dans l'analyse des produits de solvolysé où un effet très net du carbonyle a été mis en évidence.

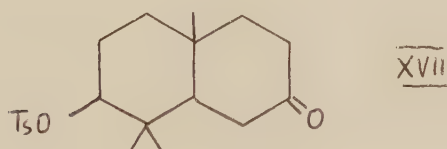
ALLAN (20) étudie la déshydratation par PCl_5 de l'alcool XIII et montre que contrairement à ce qui se passe en général (12) on n'obtient pas de contraction du cycle A, mais uniquement la substitution de l'hydroxyle par le chlore.



De même, CROSS et coll. (21) constatent que la solvolysé dans le méthanol en présence de potasse du cétotosylate XIVa conduit uniquement à l'alcool XV par rupture de la liaison O-S, alors que la solvolysé dans les mêmes conditions de XIVb s'effectue avec contraction de cycle pour conduire au dérivé XVI.



Dans notre laboratoire, la solvolysé du céto tosylate XVII a été étudiée (22) et ne conduit pas à des produits résultant d'une contraction de cycle.



Le fait que les produits obtenus étaient liquides et difficiles à purifier nous a incité à reprendre ces expériences en série stéroïde.

Nous avons ainsi étudié les déshydrations par PCl_5 et les solvolyses dans la série de 1'hydroxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 et dans la série de 1'hydroxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - G. OURISSON et P. CRABBE, Les Triterpènes Tétracycliques, Hermann, Paris, 1961, p.31.
- 2 - L. RUZICKA, O. JEGER et E. VOLLI, Helv. chim. Acta, 1945, 28, 767.
L. RUZICKA, O. JEGER et W. HUBER, Helv. chim. Acta, 1945, 28, 942.
L. RUZICKA, A. RUDOWSKI, J. NORZYMBERSKI et O. JEGER, Helv. chim. Acta, 1946, 29, 210.
- 3 - C. DOREE, J.F. Mc GHIE et F. KURZER, J. chem. Soc., 1947, p.1467.
- 4 - L. RUZICKA, M. MONTAVON et O. JEGER, Helv. chim. Acta, 1948, 31, 818.
- 5 - S. WINSTEIN et R. ADAMS, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 838.
- 6 - P.R. BROOK, R.M. ELLAM et A.S. BLOSS, Chem. Comm., 1968, p.425.
- 7 - P.G. GASSMAN et J.L. MARSHALL, Tetrahedron Letters, 1968, p.2429.
- 8 - E.L. ALLRED et J.C. HINSHAW, Tetrahedron Letters, 1968, p.1293.
- 9 - R.S. BLY, A.R. BALLENTINE et S.H. KDOCK, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 6993.
- 10 - H. TANIDA, Y. HATA, S. IKEGAMI et H. ISHITOBI, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 2928.
- 11 - G. SCHNEIDER et L.K. LANG, Chem. Comm., 1967, p.13.
- 12 - C.W. SHOPPEE et G.A.R. JOHNSTON, J. chem. Soc., 1961, p.3261.
C.W. SHOPPEE et G.A.R. JOHNSTON, J. chem. Soc., 1962, p.2684.
Y.M.Y. HADDAD et G.H.R. SUMMERS, J. chem. Soc., 1959, p.769.
N.W. ATWATER, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2847.
- 13 - D.H.R. BARTON, J. chem. Soc., 1953, p.1027.
- 14 - J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim., 1960, p.551.
J. LEVISALLES et J.P. PETE, Bull. Soc., chim., 1967, p.3747.
- 15 - J. LEVISALLES, J.C.N. IMA. et J.P. PETE, Bull. Soc. chim., 1963, p.1126.

- 16 - P.G. GASSMAN et J.L. MARSHALL, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 4648.
- 17 - P. von R. SCHLEYER, M.M. DONALDSON et W.E. WATTS, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 375.
- 18 - P.G. GASSMAN et J.L. MARSHALL, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 2822.
- 19 - W. KRAUS et W. ROTHENWOHRER, Tetrahedron Letters, 1968, p.1007.
- 20 - G.G. ALLAN, Chem. and Ind., 1965, p.1497.
- 21 - B.E. CROSS, K. NORTON et J.C. STEWART, J. chem. Soc., 1968, (C) p.1054.

II - DESHYDRATATION PAR PCl_5 ET ACETOLYSE EN
SÉRIE HYDROXY- 3β DIMETHYL-4,4
(5α) CHOLESTANONE-7

Dans le mémoire qui suit, nous avons montré, en collaboration avec J. LEVISALLES et H. RUDLER que la présence d'un groupement cétonique en C-7 du squelette stéroïde modifiait profondément la distribution des produits obtenus lors de l'acétolyse de la tosylaxy-3 β , diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7.

Dans la déshydratation par PCl_5 de l'alcool correspondant, le carbonyle en C-7 n'a en revanche qu'un effet minime et la réaction se déroule normalement.

La part personnelle de ce travail concerne la série stéroïde dans la partie théorique.

**N° 48. — Terpénoïdes IV. — Carotol III (*). — Corrélation
entre la (—) dihydrocarvone et le (+) carotol;
remarques sur l'acétolyse de tosylates cétoniques,**

par Michel ALLARD (**), Jacques LEVISALLES et Henri RUDLER (**).

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences, 1, rue Granville, 54-Nancy.)

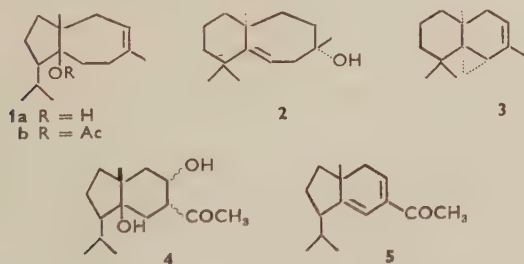
(Manuscrit reçu le 27.7.67.)

La dégradation de l'acétate du (—) carotol **1 b** en énonés **16** et **17** est décrite, ainsi que la corrélation de ces énonés avec le cétoI **20 a** synthétisé antérieurement (4). Ces résultats confirment la stéréochimie **1 a** proposée pour le (+) carotol (1).

L'acétolyse des tosylates **20 c** et **24 c** produit très peu de contraction de cycle. Ce résultat est peut-être attribuable à l'effet inductif du groupe carbonyle.

On a montré dans un mémoire antérieur (1) que la stéréochimie absolue du (+) carotol devait être représentée par **1 a**. Comme cette stéréochimie met le (+) carotol dans la série antipode de celle à laquelle appartiennent le widdrol **2** (2) et le thujopsène **3** (3) naturels, il était souhaitable d'établir une corrélation entre le (+) carotol et le cétoI **21 a**, dont la synthèse à partir de la (—) dihydrocarvone a été relatée dans le mémoire précédent (4).

En principe la synthèse du (+) carotol à partir d'une substance de configuration absolue connue devrait permettre la corrélation directe. Cependant, une telle synthèse présente quelques difficultés, et il vaut mieux tenter la corrélation à partir d'un produit plus simple. CHIURDOGLU et DESCAMPS (5) ont décrit à partir du carotol une série de réactions menant au cétoI **4**. La déshydratation de ce cétoI n'est pas sélective, et mène à la diénone **5**, qui est d'un emploi malaisé pour une corrélation. Aussi a-t-on préféré soumettre l'acétate de carotol **1 b** à la séquence décrite par CHIURDOGLU et DESCAMPS (5) pour le carotol lui-même en la modifiant légèrement.

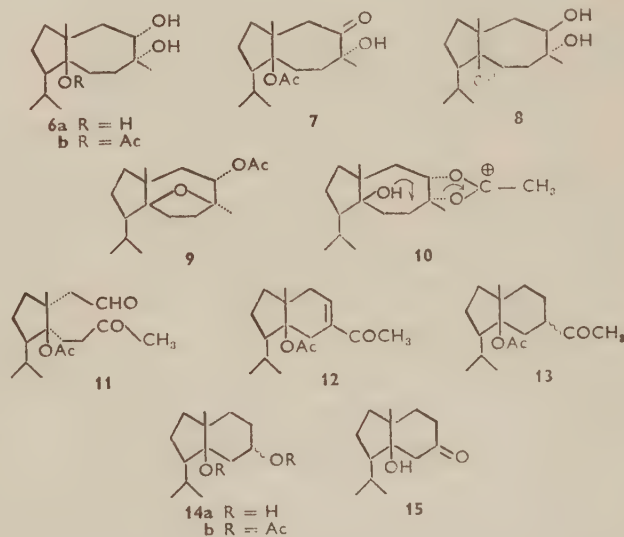


Dégradation de l'acétate de carotol 1 b.

Traité par le permanganate de potassium, l'acétate de carotol fournit un mélange de diol **6 b** et de cétoI **7**. Le cétoI **7** est réductible par le borohydrure de sodium en un mélange des diols **6 b** et **8**. La configuration relative *cis* des hydroxyles de **6 b** résulte de la stéréochimie usuelle des hydroxylations par le permanganate (6). La configuration absolue proposée pour **6 b** découle de ce que le triol **6 a**, que l'on peut obtenir de la même façon à partir du carotol **1 a** (5) et qui a probablement la même configuration que **6 b**, est transformé par l'anhydride acétique en acétate de daucol **9**. La formation de **9** peut être expliquée par l'attaque intramoléculaire représentée dans **10**, qui est

analogue à la transformation époxyde de carotol → daucol (1) : l'analogie entre l'ouverture des époxydes et celle des sels d'acétoxonium a été soulignée récemment (7).

L'oxydation périodique du diol **6** (ou du mélange des diols **6** et **8**) fournit un céto-aldéhyde **11**, qui est directement cyclisé en cétone éthylénique **12**. Cette cétone éthylénique est hydrogénée catalytiquement, et fournit un mélange de cétones saturées épimères **13** que l'on soumet sans séparation à une réaction de Bayer-Villiger. Le mélange de diacétates épimères **14 b** ainsi obtenu est saponifié et donne le mélange des deux diols **14 a**, qui sont séparables, et dont l'un, cristallisé, a pu être caractérisé. L'oxydation du mélange des diols **14 a** par l'anhydride chromique dans la pyridine fournit le cétoI **15**. En dichroïsme circulaire (D.C.) l'effet Cotton faiblement négatif (*cf.* partie expérimentale) présenté par le cétoI **15** milite en faveur d'une prépondérance de la conformation A sur la conformation B (fig. 1) : dans la conformation A le méthyle et l'isopropyle fixés sur le cycle pentagonal sont nettement plus écartés que dans la conformation B, ce qui doit diminuer les interactions entre groupes non liés. La prépondérance de A est donc bien compréhensible.



Le cétoI **15** peut être déshydraté en une énone qui est une huile apparemment homogène en chromatographie sur couche mince (CCM) et que l'on a caractérisée sous forme de dinitro-2,4 phényl-hydrazone (DNP). Les constantes physiques des DNP obtenues varient selon la méthode de déshydratation : le traitement de **15** à froid

(*) Mémoire antérieur : mémoire précédent.

(**) Ce travail représente une partie de la thèse de Doctorat ès sciences physiques de H. RUDLER (Nancy, 1966, n° 66-251) et une partie de la thèse de Doctorat de 3^e Cycle de M. ALLARD.

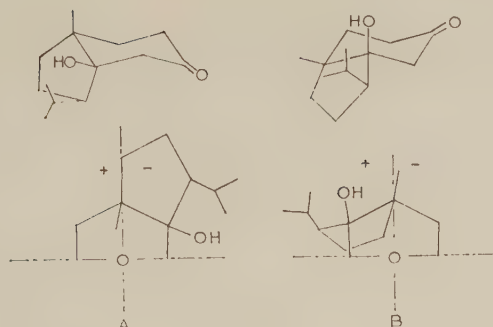


Fig. 1.

par le chlorure de thionyle dans la pyridine ou par l'acide chlorhydrique dans l'éthanol, donne une énone (**16**) qui fournit une DNP A (tableau I); le traitement de **15** à chaud par l'acide perchlorique dans l'acide acétique donne une énone **17** qui fournit une DNP B (tableau I).

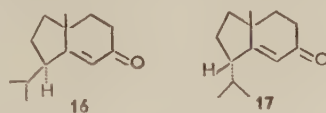
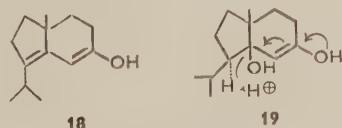


TABLEAU I

Rotations moléculaires M_D de dinitro phénylhydrazones (dans $CHCl_3$).

Formule de la cétone	M_D	Différence
1) Dégénération du carotol		
16	-554°	-179°
17	-733°	
2) Série synthétique		
16	-521°	-234°
17	-755°	
29	$+3611^\circ$	-1894°
30	$+1717^\circ$	
31a	$+861^\circ$	$+1035^\circ$
31b	$+1896^\circ$	

Comme les DNP A et B sont préparées exactement dans les mêmes conditions (action du chlorhydrate de dinitro-phénylhydrazine dans le méthanol, sur les énonés **16** et **17** à température ordinaire), la différence entre A et B ne peut être une isomérisie *syn-anti* par rapport à la double liaison C = N. Par contre les énonés **16** et **17** renferment deux atomes de carbone asymétriques (C-3 et C-10), dont l'un est épi-mérisable par éno-lisation vinylogue (cf. **18**); on peut donc admettre que la DNP A correspond au produit cinétique **16** de la déshydratation qui doit laisser inchangé le carbone asymétrique en C-3 (cf. **19**), alors que la DNP B correspond au produit thermodynamique **17** formé par l'intermédiaire de **18**.

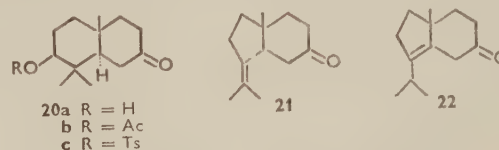


Configurations absolues des énonés **16** et **17**.

Une énone telle que **16** ou **17** peut en principe être obtenue à partir du cétole **20a**, en effectuant la contraction de cycle rétopinacolique classique dans la chimie des tri-

terpènes (**8**). L'expérience confirme cette prédiction : le traitement de **20a** par le $POCl_3$ de phosphore (**9**) fournit l'énone non conjuguée **16**. Le spectre de RMN montre la présence de deux protons méthyles sur double liaison (singlets à 1,60 et 1,66 ppm). L'énone **21** doit pouvoir s'isomériser en milieu acide en énone **22**, qui doit évoluer irréversiblement à travers **16** vers les énonés conjugués **16** ou **17**.

En fait l'isomérisation en milieu acide de **21** présente les mêmes caractères que la déshydratation de **15** : à froid on obtient l'énone **16**, dont la DNP est identique en tous points à la DNP A obtenue à partir du carotol (tableau I); à chaud on obtient l'énone **17**, dont la DNP est identique en tous points à la DNP B obtenue à partir du carotol (tableau I).

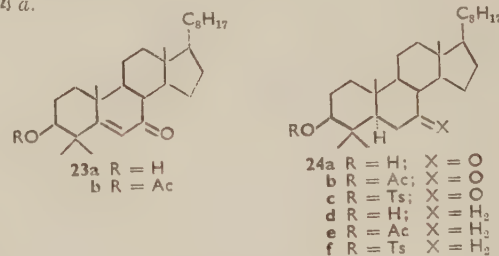


La configuration absolue du cétole **20a** ayant été établie dans le mémoire précédent (**4**), ces expériences établissent irrévocablement la configuration du (+) carotol en C-11 (carbone portant le méthyle angulaire) et confirment la stéréochimie absolue proposée antérieurement (**1**). Par surcroît l'isomérisation de l'énone **16** en énone **17** en milieu acide suggère fortement une configuration relative *cis* des groupes méthyle et isopropyle dans le carotol **1a** et dans l'énone **16** : une telle configuration *cis* provoque une interaction 1-3 dans **16** (et dans **15**, *vide supra*), qui disparaît lors du passage à l'énone **17**. Ces résultats confirment donc la configuration proposée antérieurement (**1**) pour le groupe isopropyle du (+) carotol (*).

Comparaison avec la série stéroïde.

Toutefois, le fait que les énonés **16** et **17** sont liquides et ont le même R_F en CCM, incitait à reprendre l'étude des substances analogues, plus faciles à caractériser. La cétone **23b** avait été décrite par DJERASSI, HALPERN, HALPERN et RINKER (**11**).

On l'a préparée en utilisant la technique de MUKHERJEE et DUTTA (**12**), et, pour établir les comparaisons nécessaires dans le mémoire précédent, on a également préparé la cétone **13a**, par saponification de **23b**. La réduction catalytique de **23b** fournit **24b**, saponifiable en **24a**.



La jonction *trans* des cycles A et B dans la cétone **24b** a été établie par CROPP, HOLKER et JONES (**13**) en effectuant la transformation **24b** $\rightarrow$ **24e**. La configuration en C-5

(*) On notera avec intérêt la formation à partir du cétole **20a** de l'énone **16** dans des conditions douces. Cela suggère que **16** est en fait le produit cinétique de la protonation du diénole **18**. L'examen d'un modèle de **18** indique que la face β (dans l'acceptation usuelle dans les stéroïdes) est en partie encombrée par le groupe méthyle en C-10; ce qui explique la protonation préférentielle de C-3 par la face α , dans des conditions non équilibrantes. Cette formation du produit instable dans la protonation cinétique d'un énole a de nombreuses analogies (**10**).

de **24a** en découle automatiquement. On remarquera que les données spectroscopiques sont en accord avec cette stéréochimie :

1) Le DC faiblement négatif, ressemble à celui déjà connu (**11**) de la cétone **25b** (tableau II) et ne dément pas

TABLEAU II

Caractéristiques spectroscopiques relatives aux cétones **24** et **25**.

Formule	Dichroïsme circulaire (dans le dioxanne) $\Delta\epsilon_{\max}$	RMN (*) Signal du proton en C-3	Signal du méthyle en C-10	
			Tr.	Calc.
24a	-0,25	m à 3,25 ($T = 20$ Hz)	1,10	
24b	± 0	d de d à 4,48 ($J_1 = 10$ Hz; $J_2 = 5$ Hz)	1,13	
24d		d de d à 3,15 ($J_1 = 9$ Hz; $J_2 = 6$ Hz)		
24e		d de d à 4,46 ($J_1 = 9$ Hz; $J_2 = 5,5$ Hz)		
25a				1,27-0,17 = 1,10
25b	-0,37			1,30-0,17 = 1,13

(*) Référence: TMS; déplacements chimiques en millionièmes; m: multiplet; d: doublet; T = largeur à mi-hauteur; les J indiqués sont des J apparents.

une jonction *trans* des cycles A et B, encore qu'il n'exclue pas totalement une jonction *cis*.

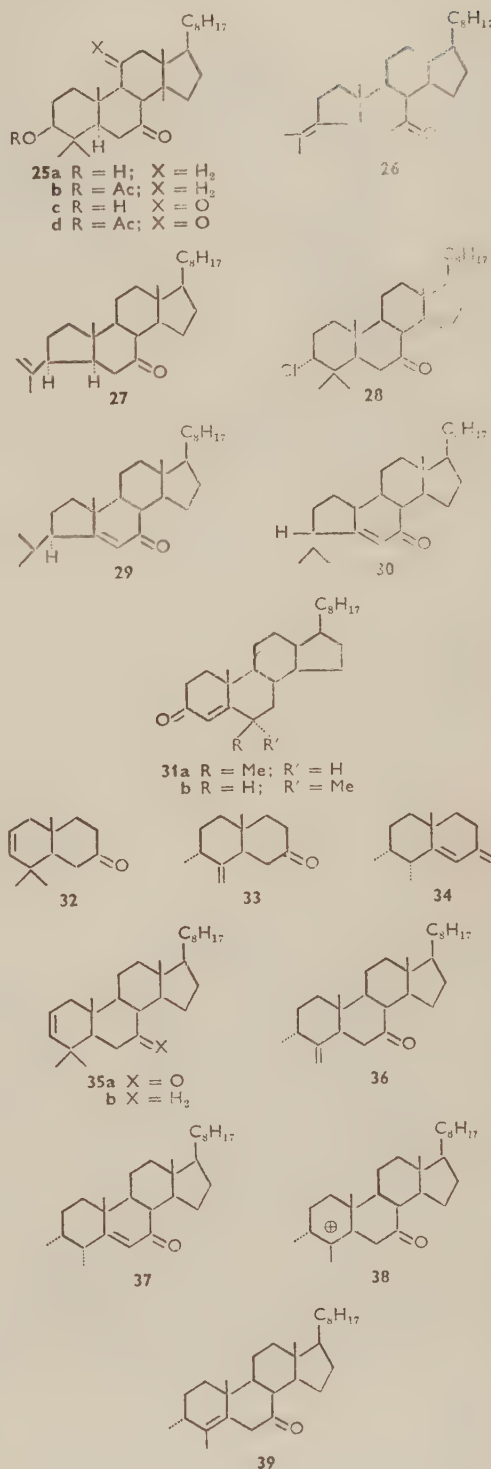
2) En RMN, le signal du proton en C-3 est celui d'un proton axial, comme le signal du proton en C-3 des analogues **24d** et **24e** (14). Comme ce proton doit être axial si la jonction de cycle est *trans*, mais équatorial si la jonction de cycle est *cis* (conformation « stéroïde »), la jonction de cycle *trans* en découle nécessairement (tableau II).

3) En RMN, les signaux des groupes méthyles du cycle A (tableau II) se présentent dans la limite des erreurs expérimentales aux positions attendues (*).

Si l'on traite la cétone **14a** par le pentachlorure de phosphore, comme pour **20a**, on obtient un mélange de quatre produits, dans lequel prédomine nettement la cétone **26**, caractérisée par ses propriétés spectroscopiques (tableau III). **26** est accompagnée en faibles quantités des deux isomères **27** et **29**, dont les structures découlent de leurs propriétés spectroscopiques (tableau III), et du chlorure **28**, dont la structure découle d'un test de BEILSTEIN positif, de ses propriétés spectroscopiques (voir partie expérimentale) et de sa transformation en milieu alcalin en cétone **35a** (*vide infra*).

L'isomérisation acidocatalysée de **26** peut être faite de deux façons. A froid on observe d'abord en C.C.M. l'apparition de la cétone **29**, qui se transforme lentement en cétone **30** (après 24 h). A chaud, en 10 mn on obtient le mélange des deux cétones **29** et **30**. Les deux cétones sont séparables (difficilement) par CCM et sont caractérisées par leurs propriétés spectroscopiques (tableau III) et leurs DNP. Les rotations moléculaires des cétones **16**, **17**, **29**, **30** et de leurs DNP sont comparées avec celles des

(*) Dans le tableau II, on a calculé pour les cétones **25a** et **25b**, la position des signaux des groupes méthyles du cycle A en prenant les valeurs expérimentales trouvées pour les cétones **25c** et **25d** (15) et en les corrigeant au moyen de l'incrément correspondant au groupe carbonyle en C-11 (16).



cétones **31a** et **31b** (17) et de leurs DNP dans le tableau I. On peut voir dans ce tableau que, pour les DNP, les différences de rotation moléculaires entre **16** et **17**, d'une part, **29** et **30** d'autre part, vont dans le même sens, et en sens inverse de la différence des rotations moléculaires de **31a** et **31b**, ce qui est attendu, puisque **31a** et **31b** sont des quasi énantiomères de **16**, **17**, **29** et **30**.

L'ensemble de ces expériences confirme donc bien la configuration qui avait été attribuée antérieurement au groupe isopropyle du (+) carotol (1).

TABLEAU III

Caractéristiques spectroscopiques de quelques cétones de la série stéroïde.

Formule	IR (dans CCl_4) ν en cm^{-1}	UV (dans le cyclohexane) λ max. en nm (ϵ max.)	DC (dans le dioxanne) λ max. en nm ($\Delta\epsilon$ max.)	RMN (*)
26	1 710	282 (91)	293 (— 0,22)	6 protons à 1,60
27	1 710 3 070 1 640 890		295 (— 0,76)	{ 2 protons à 4,65 3 protons à 1,65
28	1 710		0	1 proton à 4,00 (t.; J = 3 Hz)
29	1 670 1 640	236 (12 900)	372 (— 1,40)	
30	1 670 1 640	233 (12 100)	354 (— 1,58) 342 (— 1,46)	
35a	1 710 3 010 1 650	293 (27)	289 (— 0,22)	2 protons à 5,42
36	1 715 3 080 1 645 890	293 (27)	299 (— 0,12)	{ 1 proton à 4,35 1 proton à 4,82
37	1 675 1 620	227 (8 900)		

(*) Référence : TMS; déplacements chimiques en millionièmes; t = triplet.

Solvolyse des tosylates **20 c** et **24 c**.

En principe la solvolyse du tosylate **20 c** en milieu tamponné aurait dû conduire à l'énone **21** nécessaire à la corrélation précédente (9, 18). En fait l'acétolyse de **20 c** ne fournit pas trace détectable de **21**. On obtient un mélange inséparable de deux cétones insaturées, **32** et **33**, présentant en IR des bandes à 1 715 ($\text{C}=\text{O}$), 1 640 ($\text{C}=\text{C}$), 3 050 et 890 ($\text{C}=\text{CH}_2$) et 3 010 et 700 cm^{-1} ($-\text{CH}=\text{CH}-$ *cis*). Le traitement du mélange en milieu acide laisse **32** inchangé et isomérise **33** en **34**. **32** et **34** sont aisément séparables et leurs structures découlent de leurs propriétés spectroscopiques (tableau III).

Ce comportement inattendu méritait vérification, ce qui a pu être fait au moyen du tosylate **24 c** dérivant de **24 a**. L'acétolyse en milieu tamponné de **24 c** fournit un mélange de quatre cétones.

Le produit principal (57 %) est la cétone **35 a**, dont la structure découle de ses propriétés spectroscopiques et de sa réduction selon WOLFF-KISCHNER (19) en oléfine **35 b** (20, 21.) L'autre produit formé en quantité appréciable (30 %) est la cétone **36** dont la structure découle de ses propriétés spectroscopiques (tableau III). L'un des produits secondaires (8 %) est la cétone **26**. Enfin le dernier produit (5 %) est une cétone conjuguée, différente de **30** et de **31**, et à laquelle est attribuée la structure **37**, en raison de ses propriétés spectroscopiques (tableau III).

La formation de **36** et **37** s'explique aisément, lors de la solvolyse, par la migration d'un groupe méthyle qui conduit à l'ion carbonium **38** (22, 23). La déprotonation de **38** peut conduire à **29** ou à **36**. Dans les conditions de la réaction, on peut penser que **30** s'isomérise spontanément en **37** (on a vérifié que la cholestène-5 one-3 s'isomérise bien dans ces conditions en cholestène-4 one-3).

La faible quantité du produit de contraction de cycle **26** (8 %) lors de l'acétolyse de **24 c** confirme donc l'absence (dans la limite des erreurs expérimentales) de **21** lors de l'acétolyse de **20 c**. Ce résultat est surprenant si l'on tient compte de ce que le produit de contraction de cycle est prédominant (9, 18) lors de l'acétolyse du tosylate **24 f** (65 %) (24). Bien que GASSMAN et MARSHALL (25) aient signalé que l'effet inductif d'un groupe carbonyle ne semble pas beaucoup influencer les vitesses de solvolyse en série bicyclo (2-2-1) heptanique, il est possible qu'un tel effet explique les proportions différentes de produit contracté en série diméthyl cholestanique. Une étude cinétique est en cours pour préciser ce point.

Ce travail a été rendu possible grâce à des allocations du C.N.R.S. à H.R. et de la Direction des Enseignements Supérieurs à M.A.

Les auteurs tiennent à remercier M^{lles} A.M. HENRY et M. MUNIER (Institut de Chimie de Strasbourg) pour l'enregistrement d'une partie des spectres.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Le procédé usuel d'isolement et la présentation des caractéristiques physiques sont décrits dans les références 21 et 26. Sauf mention contraire, les dichroïsmes circulaires (DC) sont enregistrés dans le dioxanne, les spectres IR et de RMN, dans le tétrachlorure de carbone, les pouvoirs rotatoires dans le chloroforme, et les points de fusion sont pris sur platine chauffante, sous microscope. Les microanalyses ont été faites par le Service Central de Micro-analyse du CNRS. Les déplacements chimiques en RMN sont exprimés en millionièmes, les longueurs d'onde en UV, en nm, et les nombres d'ondes en I.R., en cm^{-1} .

Dégradation du (+) carotol 1a(H.R.).

Diméthyl-1 β ,4 β isopropyl-8 β bicyclo (5,3,0) décane triol-3 α , 4 α 7 β 6 et dihydroxy-4 α ,7 β diméthyl-1 β ,4 β isopropyl-8 β bicyclo (5,3,0) décanone-3 7.

A une solution d'acétate de carotol 1b (3,6 g) dans l'acétone (18 ml) maintenue à -10°C , on ajoute une solution de MnO_4K (4,5 g) dans le mélange eau (10 ml)-acétone (90 ml). Après filtration de MnO_2 et évaporation de l'acétone, on isole de la manière habituelle et obtient une huile (3,8 g) que l'on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 85-15 élue le céto 7. $F = 54-55^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +17^{\circ}$ ($c = 0,34$).

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_4$: Calc. %: C 68,91 H 9,45
Tr. : 69,33 9,50.

IR: 1 785 et 1 701.

DC ($c = 0,89$): 0 (320); + 2,07 (250) maximum ($\Gamma = 40$); + 0,5 (260) fin de courbe.

Le mélange éther de pétrole-éther 50-50 élue le diol 6b qui est recristallisé dans l'éther de pétrole.

$F = 95-96^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = 12,6^{\circ}$; ($c = 0,34$).

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4$: Calc. %: C 68,44 H 10,06
Tr. : 68,25 10,07.

IR: 3 629, 3 584 et 1 735.

RMN: 1 H à 3,36 (doublet de doublet; $J_1 = 8,7\text{ Hz}$; $J_2 = 6\text{ Hz}$). Avec le carotol 1a le même procédé opératoire fournit le triol 6a.

$F = 143^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = -8,5^{\circ}$; ($c = 0,35$).

Littérature (5) $F = 142^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = -1,4^{\circ}$.

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_3$: Calc. %: C 70,30 H 10,94
Tr. : 70,52 10,90.

IR: 3 623 et 3 577.

On chauffe 2 h à reflux une solution de 6a (300 mg) dans l'anhydride acétique (15 ml). Après isolement de la façon habituelle, on obtient une huile, que l'on cristallise dans l'éther de pétrole à -70°C , et qui est identifiée à l'acétate de daucol 9 par son point de fusion ($F = 79-80^{\circ}\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F = 79-80^{\circ}\text{C}$) et son spectre IR.

Diméthyl-1 β ,4 β isopropyl-8 β bicyclo (5,3,0) décanetriol 3 β ,4 α ,7 β 8.

A une solution de la cétone 7 (300 mg) dans l'éthanol (12 ml) on ajoute une solution de BH_3Na (800 mg) dans le mélange eau (18 ml)-éthanol (42 ml) et laisse reposer 3 h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit huileux (300 mg) sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther élue le diol 6b (125 mg). Le mélange éther de pétrole-éther élue le diol 8 (175 mg), qui ne cristallise pas et est employé directement pour l'étape suivante.

Acétyl-4 méthyl-1 β isopropyl-7 β bicyclo (4,3,0) nonène-3 ol-6 β 12.

A une solution des diols 6a et 8 (800 mg) dans l'éthanol (225 ml) on ajoute une solution de I_2H (700 mg) dans l'eau (6 ml) et laisse reposer 3 h. Après isolement de la façon habituelle, on obtient le céto-aldéhyde 11 (IR: 2 730 et 1 735) sous forme d'une huile qui est directement employée dans l'étape suivante.

A une solution du cétoaldéhyde 11 (1 g) dans le benzène anhydre (50 ml) on ajoute de l'acide acétique (1,5 ml) et de la pipéridine (1 ml) et distille lentement l'azéotrope benzène-eau. Après 1 h, on isole de la façon habituelle et chromatographie l'huile obtenue (650 mg) sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 85-15 élue une huile (360 mg) qui ne cristallise pas.

UV (cyclohexane): $\lambda_{\text{max}} = 228$ ($\epsilon = 10\,100$).

IR: 1 735, 1 670 et 1 635.

DC ($c = 1,40$): 0 (380); — 0,28 (350) épaulement; — 0,71 (342) épaulement; — 0,91 (330) maximum ($\Gamma/2 = 28$); — 0,5 (310) fin de courbe.

RMN: 1 H à 6,69 (doublet de doublet; $J_1 = 7\text{ Hz}$; $J_2 = 2,3\text{ Hz}$) 3 H à 2,2; 3 H à 1,94.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone.

$F = 148-148,5^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = -188^{\circ}$ ($c = 0,37$).

Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_4$: Calc. %: C 60,27 H 6,55
Tr. : 60,34 6,66.

Méthyl-1 β isopropyl-7 β bicyclo (4,3,0) nonanediols-4 ϵ ,6 β 14a.

Une solution de la cétone 12 (300 mg) dans le benzène (50 ml) est agitée sous hydrogène en présence de palladium sur charbon (300 mg; 5 %). Après saturation (1,5 h) on retire le catalyseur et isole de la façon habituelle. Le produit huileux ainsi obtenu, mélange des cétones épimères 13, ne présente plus d'absorption UV vers 230 nm et est directement employé pour l'étape suivante.

A une solution des cétones 13 (100 mg) dans le chloroforme (10 ml), on ajoute une solution d'acide p-nitroperbenzoïque (100 mg) et d'acide p-toluène sulfonique (1 mg) dans le chloroforme. Après 12 h on obtient un mélange des acétates 14b.

A une solution des diacétates 14b (150 mg) dans l'éther anhydre (10 ml), on ajoute AlH_4Li (150 mg) et chauffe à reflux pendant 2 h. Après extraction de la façon habituelle, on obtient une huile (120 mg) que l'on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 75-25 élue un premier diol 14a (20 mg) qui ne cristallise pas. Le mélange éther de pétrole-éther 65-35 élue un deuxième diol 14a qui cristallise et que l'on purifie par sublimation sous vide.

$F = 82-84^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = +13^{\circ}$; ($c = 1,0$).

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$: Calc. %: C 73,53 H 11,40
Tr. : 73,27 11,19.

Hydroxy-6 β méthyl-1 β isopropyl-7 β bicyclo (4,3,0) nonanone-4 15.

A une solution des diols 14a (120 mg) dans la pyridine (2 ml) on ajoute une solution de CrO_3 (120 mg) dans la pyridine (2 ml) et laisse reposer pendant 12 h. Après isolement de la façon habituelle, on filtre sur gel de silice et obtient le céto 15 (80 mg) qui ne cristallise pas.

$[\alpha]_D = +16,5^{\circ}$ ($c = 0,66$).

IR: 3 628, 3 531 et 1 720.

DC ($c = 1,42$): 0 (320); — 0,18 (300) maximum ($\Gamma = 34$); 0 (260) fin de courbe.

Dinitro-2,4 phénylhydrazoné.

$F = 185^{\circ}\text{C}$.

L'analyse montre clairement qu'il y a eu déshydratation partielle.

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4$: Calc. %: C 58,45 H 6,71 N 14,35

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_4$: Calc. %: 61,27 6,48 15,05
Tr. : 60,75 6,44 14,98.

Méthyl-1 β isopropyl-7 β bicyclo (4,3,0) nonène-5 one-4 16.

1) A une solution du céto 15 (300 mg) dans l'éthanol (50 ml), on ajoute ClH 12 N (1 ml) et laisse reposer 24 h à température ordinaire. Après neutralisation de l'acide, on isole de la façon habituelle et chromatographie l'huile obtenue (230 mg) sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue une huile (200 mg) qui ne cristallise pas.

2) On obtient le même produit en déshydratant le céto 15 (200 mg) par le mélange SOCl_2 (8 gouttes)-pyridine (2 ml). $[\alpha]_D = -41^{\circ}$ ($c = 3,31$).

UV (éthanol): $\lambda_{\text{max}} = 242$ ($\epsilon = 17\,000$).

IR: 1 670 et 1 635.

DC ($c = 1,59$): 0 (390); — 1,27 (357) maximum; — 1,20 (353); — 1,46 (344) maximum; 0,10 (300) fin de courbe.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone A.

$F = 154-156^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = -149^{\circ}$ ($c = 1,07$).

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_4$: Calc. %: C 61,27 H 6,48 N 15,05
Tr. : 60,91 6,43 14,77.

Méthyl-1 β , isopropyl-7 α bicyclo (4,3,0) nonène-5-one-4 17.

On chauffe 1 h au bain-marie une solution de l'énone 16 (150 mg) dans l'acide perchlorique (à 72 %). Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie l'huile obtenue et la transforme en dinitro-2,4 phénylhydrazone B.

$F = 150-152^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D = -197^{\circ}$; ($c = 0,3$).

Le point de fusion n'est pas abaissé par mélange avec la dinitro-phénylhydrazone A.

Série du cétole 20a. (H.R.)

Méthyl-1 β isopropylidène-7 (6 α) bicyclo (4,3,0) nonanone-4 21.

A une solution agitée vigoureusement de 20a (200 mg) dans le mélange anhydre benzène (30 ml)-toluène (12 ml) on ajoute PCl_5 (200 mg) et maintient 3 mn à -10°C en faisant barboter un fort courant d'azote sec. On ajoute alors une solution de carbonate de sodium et agite pendant 30 mn, puis on isole de la façon habituelle, et obtient une huile (150 mg) que l'on chromatographie sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue la cétone 21 (80 mg), IR: 1 715 et 1 670, qui est directement utilisée pour l'étape suivante.

Méthyl-1 β isopropyl-7 β bicyclo (4,3,0) nonène-5-one-4 16.

A une solution de 21 (120 mg) dans l'acide acétique (10 ml), on ajoute quelques gouttes d'acide perchlorique (à 72 %) et laisse reposer 3 h. On isole de la façon habituelle et obtient un produit huileux dont on fait la dinitro-2,4 phénylhydrazone, F = 152-154 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -140^\circ$ ($c = 0,6$), identifiée à la dinitro phénylhydrazone A préparée à partir du carotol par son point de fusion de mélange et son spectre IR.

Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_4$: Calc. %: C 61,27 H 6,48 N 15,05
Tr. : 60,85 6,46 14,82.

Méthyl-1 β isopropyl-7 α bicyclo (4,3,0) nonène-5-one-4 17.

A une solution de 21 (80 mg) dans l'acide acétique (10 ml) on ajoute de l'acide perchlorique (0,6 ml à 72 %) et chauffe 5 mn au bain-marie. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie l'huile obtenue (60 mg) sur acide silicique. On obtient ainsi un produit pur (30 mg);

UV: (éthanol): $\lambda_{\max} = 243$ ($\epsilon = 17\,200$).

IR: 1 670 et 1 635.

RMN: superposable au produit obtenu à partir du carotol.

DC ($c = 0,9$) = 0 (400); — 0,50 (345) maximum ($\Gamma = 46$); 0 (300).

Dinitro-2,4 phénylhydrazone.

F = 155-157 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -203^\circ$ ($c = 0,63$).

UV (éthanol): $\lambda_{\max} = 386$ ($\epsilon = 4\,600$); 285 ($\epsilon = 7\,500$); 257 ($\epsilon = 12\,400$).

IR: superposable à celui de la dinitrophénylhydrazone B obtenue à partir du carotol.

Solvolysé du tosylate 20c.

On chauffe 3 h à 95°C une solution du tosylate 20c (450 mg) et d'acétate de sodium (700 mg) dans l'acide acétique (50 ml). Lorsque la réaction est terminée (contrôle par CCM) on isole de la façon habituelle et obtient une huile (360 mg) qui est un mélange de 2 produits (32 et 33) très difficiles à séparer (CCM analytique).

A une solution de ce mélange (100 mg) dans l'acide acétique (10 ml) on ajoute quelques gouttes d'acide perchlorique (72 %) et chauffe au bain-marie pendant 2 h. Après isolement de la façon habituelle, on obtient une huile (80 mg) que l'on fractionne par CCM préparative, en cétones 32 (35 mg) et 34 (40 mg).

Triméthyl-1 β ,7,7 (6 α) bicyclo (4,4,0) décène-5-one-8 32.

Liquide.

IR: 1 715, 1 380, 1 360 et 690.

RMN: 2 H à 5,43; 3 H à 0,90, 3 H à 0,96 et 3 H à 1,15.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone.

F = 157-159 $^\circ\text{C}$.

Triméthyl-1 β ,7 ϵ ,8 α (6 α) bicyclo (4,4,0) décène-5-one-4 34.

IR: 1 670, 1 610 et 870.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone.

F = 192-194 $^\circ\text{C}$.

Les substances n'ont pas été analysées de manière plus approfondie, en raison des faibles quantités disponibles.

Série stéroïde. (M.A.)

Acétoxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 23b.

A une solution d'acétoxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 (15 g) dans le mélange benzène (100 ml) acide acétique (550 ml) on ajoute

$\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2$ (40 g) et agite à 65°C pendant 19 h. Après isolement de la façon habituelle, on recristallise la cétone 23b dans le méthanol (Rdt = 75 %).

F = 151-154 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -85^\circ$ ($c = 1,1$).

[Litt. (11) F = 154-156 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -75^\circ$].

IR: 1 735, 1 670, 1 610 et 1 230.

DC ($c = 1,27$): 0 (396); 379 (— 0,44) épaule; 362 (— 0,86) maximum; 349 (— 0,78) maximum; — 0,56 (336) épaule; 0 (280).

Hydroxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-3 23a.

On chauffe à reflux 15 mn une solution de l'acétate 23b (250 mg) et de NaOH (100 mg) dans le mélange méthanol (15 ml) eau (1 ml).

Après isolement de la façon habituelle, on purifie l'alcool 23a (200 mg) par CCM préparative, et on le recristallise dans le méthanol.

F = 153 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -86^\circ$; ($c = 3,9$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_2$: Calc. %: C 81,25 H 11,29
Tr. : 81,23 11,19.

IR (CHCl_3): 3 610, 1 650 et 1 600.

UV (cyclohexane): $\lambda_{\max} = 237$ ($\epsilon = 12\,700$).

DC ($c = 1,5$): 0 (400); — 0,50 (376) maximum; — 0,91 (361) maximum; — 0,79 (348) maximum; — 0,46 (336) maximum; 0 (267).

Acétoxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 24b.

On agite à température et pression ordinaires en présence de palladium sur charbon (5 %, 500 mg) et sous hydrogène. Une solution de la cétone 23b (13,3 g) dans l'acétate d'éthyle (350 ml). Après isolement de la façon habituelle et deux cristallisations dans l'éthanol, on obtient la cétone 24b (Rdt = 90 %).

F = 183-184 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -22^\circ$ ($c = 2,0$).

[Litt. (13): F = 181-183 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -21^\circ$].

Analyse $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_2$: Calc. %: C 78,76 H 11,09
Tr. : 78,53 10,84.

IR 1 735, 1 710 et 1 230.

UV (cyclohexane): $\lambda_{\max} = 294$ ($\epsilon = 27$).

DC ($c = 0,85$): aucun DC décelable.

Hydroxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 24a.

On chauffe à reflux pendant 2 h une solution de cétone 24b (12 g) et de NaOH (3 g) dans le mélange eau (10 ml) méthanol (600 ml). Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (11,2 g) sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 78-22 élue la cétone 24a (10 g) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 187-188 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -35^\circ$ ($c = 2,4$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_2$: Calc. %: C 80,87 H 11,70
Tr. : 81,03 11,70.

IR (CHCl_3): 3 610 et 1 705.

UV (cyclohexane): $\lambda_{\max} = 296$ ($\epsilon = 24$).

DC ($c = 1,0$): 0 (330); — 0,25 (290) minimum ($\Gamma = 34$); 0 (254).

Tosylate 24c: On le prépare par action du chlorure de p-toluène sulfonyle dans la pyridine, à température ordinaire, et on le recristallise dans l'acétone à froid:

F = 180 $^\circ\text{C}$ (décomp.); $[\alpha]_D = -15^\circ$ ($c = 3,9$).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{S}$: Calc. %: C 73,93 H 9,65
Tr. : 74,03 9,67.

IR: 1 715, 1 600, 1 190 et 1 180.

DC ($c = 1,4$): 0 (340); — 0,20 (290); — 0,40 (270) fin de courbe.

RMN: 4 H à 7,5 (quadruplet); 1 H à 2,43 (singulet).

Isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestanone-7 26.

A une solution agitée vigoureusement de 24a (2 g) dans le mélange anhydre benzène (400 ml)-toluène (100 ml) on ajoute PCl_5 (3 g) et maintient à -10°C pendant 15 mn, en faisant barboter un fort courant d'azote sec. On ajoute alors une solution de CO_2Na_2 (10 %; 400 ml) et agite 1 h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1,95 g) sur gel de silice. L'éther de pétrole pur élue successivement un mélange A de deux produits

(1,30 g) très voisins en CCM, puis l'*isopropyl-3 β A-nor cholestène-5 one-7* **29** (60 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 93-95 °C; $[\alpha]_D = -44^\circ$ ($c = 0,7$).

Analyse $C_{20}H_{48}O$: Calc. %: C 84,40 H 11,72
Tr. : 84,06 11,60.

DC ($c = 0,6$): 0 (390); — 1,10 (272) maximum; — 2,10 (357) maximum; — 2,05 (344) maximum; 0 (280).

L'éther de pétrole pur élue ensuite la *chloro-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7* **28** (20 mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 164-165 °C; $[\alpha]_D = -55^\circ$ ($c = 2,6$).

Analyse $C_{29}H_{48}OCl$: Calc. %: C 77,59 H 10,92
Tr. : 77,55 10,86.

DC ($c = 1,3$): aucun DC n'est décelable.

On chauffe à reflux pendant 7 jours une solution de cétone **28** (15 mg) et de *t*-butylate de potassium (350 mg) dans l'alcool *t*-butylique (5 ml). Après isolement de la façon habituelle, on sépare par CCM préparative la cétone **28** qui n'a pas réagi de l'énone **32** (6 mg), que l'on recristallise du méthanol et que l'on identifie par son RF, son spectre IR, son point de fusion (F = 96-99 °C) et son point de fusion de mélange (F = 98-100 °C).

Le mélange A précédent est rechromatographié sur gel de silice imprégné de NO_3Ag (10 %).

Le mélange éther de pétrole éther 3-97 élue successivement l'*isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestanone-7* **26** (1,0 g).

F = 152-153 °C; $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 2,6$).

Analyse $C_{29}H_{48}O$: Calc. %: C 84,40 H 11,72
Tr. : 84,70 11,91

DC ($c = 1,4$): 0 (340); — 0,22 (293) maximum ($\Gamma = 35$); — 0,07 (260) fin de courbe.

Puis le même mélange élue l'*isopropényl-3 β A-nor (5 α) cholestanone-7* **27** (160 mg) que l'on recristallise dans l'éthanol.

F = 111-112 °C; $[\alpha]_D = -35^\circ$ ($c = 1,2$).

Analyse $C_{29}H_{48}O$: Calc. %: C 84,40 H 11,71
Tr. : 83,80 11,45.

DC ($c = 1,1$): 0 (345); — 0,76 (295) maximum ($\Gamma = 42$); — 0,15 (260) fin de courbe.

Isopropyl-3 β A-nor cholestène-5 one-3 **29** et *isopropyl-3 α A-nor cholestène-5 one-3* **30**.

1) A une solution de la cétone **26** (50 mg) dans l'acide acétique (20 ml) on ajoute quelques gouttes de ClO_4H et laisse reposer à température ordinaire. Après 2 h la CCM montre la présence des cétones **26** et **29**; après 24 h, la CCM montre que **26** a disparu et que les cétones **29** et **30** sont seules présentes.

2) A une solution de la cétone **26** (250 mg) dans l'acide acétique (10 ml) on ajoute quelques gouttes de ClO_4H et chauffe 10 mn à reflux. Après isolement de la façon habituelle, on obtient un produit brut (235 mg) qui est fractionné par CCM préparative. L'*isopropyl 3 β A-nor cholestène-5 one-7* **29** (45 mg) est identifié au produit obtenu par déshydratation directe de **26** par son point de fusion, F = 102 °C, son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = -40^\circ$ ($c = 1,0$), son spectre IR et son DC.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone.

F = 291-292 °C; $[\alpha]_D = +610^\circ$ ($c = 0,6$).

Analyse $C_{35}H_{52}O_4N_4$: Calc. %: C 70,90 H 8,84 N 9,45
Tr. : 70,72 8,92 9,56.

L'*isopropyl (3 α) A-norcholestène-5 one-7* (30 mg) **30**.

est recristallisée dans l'éthanol:

F = 128 °C; $[\alpha]_D = -85^\circ$ ($c = 0,7$).

Analyse $C_{29}H_{48}O$: Calc. %: C 84,40 H 11,72
Tr. : 84,43 11,45.

DC ($c = 0,8$): 0 (400); — 0,87 (368) maximum; — 1,58 (354) maximum — 1,46 (342) maximum; — 0,95 (332) maximum.

Dinitro-2,4 phénylhydrazone.

F = 245-250 °C; $[\alpha]_D = +290^\circ$ ($c = 0,3$).

Analyse $C_{35}H_{52}O_4N_4$: Calc. %: C 70,90 H 8,84 N 9,45
Tr. : 70,80 8,93 9,54.

3) La cétone **27**, traitée à chaud avec la cétone **26** donne également les deux cétones **29** et **30** qui ont été identifiées en CCM analytique, mais non autrement caractérisées.

Solvolyse du tosylate 24c.

On chauffe à reflux sous azote pendant 70 mn une solution de tosylate **24c** (2 g) et d'acétate de sodium anhydre (3 g) dans un mélange d'acide (50 ml) et d'anhydride (6 ml) acétiques. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1,4 g) sur gel de silice. L'éther de pétrole pur élue successivement la cétone **26** (84 mg), qui est recristallisée de l'éthanol et identifiée par son point de fusion, F = 149-150 °C, son point de fusion de mélange, F = 149-150 °C, son R_F en CCM, et son spectre IR.

L'éther de pétrole pur élue ensuite la cétone **36** (318 mg) qui est recristallisée de l'éthanol.

Méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestanone-7 **36**.

F = 106-107 °C et 130-131 °C; $[\alpha]_D = +19^\circ$ ($c = 1,0$).

Analyse $C_{29}H_{48}O$: Calc. %: C 84,40 H 11,72
Tr. : 84,26 11,82.

DC ($c = 1,2$): 330 (0); — 0,12 (299) maximum; 0 (260).

L'éther de pétrole élue enfin la cétone **35a** (580 mg) qui est recristallisée de l'éthanol.

Diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 one-7 **35a**.

F = 101-102 °C; $[\alpha]_D = -13^\circ$ ($c = 1,7$).

Analyse $C_{29}H_{48}O$: Calc. %: C 84,40 H 11,72
Tr. : 84,64 11,67.

DC ($c = 1,1$): 0 (320); — (0,22) (289) maximum; — 0,09 (260) fin de courbe.

Le mélange éther de pétrole éther 9-1 élue un produit (50 mg) non homogène en CCM, contenant vraisemblablement la cétone **37**, d'après ses constantes spectroscopiques (tableau III).

Diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 **35b**.

A une solution préparée à partir de sodium (500 mg) et de diéthylène glycol (25 ml) et maintenue à 180 °C, on ajoute de l'hydrazine anhydre, préparée par distillation d'hydrate d'hydrazine (10 ml) sur hydroxyde de sodium (5 g), jusqu'à ce que le mélange se mette à bouillir spontanément, puis on chauffe à reflux pendant 16 h, et isole de la façon habituelle. On recristallise le carbure **35b** (80 mg) dans le méthanol et l'identifie par son point de fusion (F = 86-87 °C), son point de fusion de mélange (F = 86-97 °C) et son spectre IR.

Dinitrophényl hydrazones des méthyl-6 cholestène-4 ones-3 **31**
DNP de la cétone **31a** (6 β).

F = 235-236 °C; $[\alpha]_D = +149^\circ$ ($c = 0,78$).

Analyse $C_{34}H_{50}O_4N_4$: Calc. %: C 70,55 H 8,71 N 9,68
Tr. : 70,01 8,76 9,99.

DNP de la cétone **31b** (6 α).

F = 200-201 °C; $[\alpha]_D = +328^\circ$ ($c = 0,77$).

Analyse $C_{34}H_{50}O_4N_4$: Calc. %: C 70,55 H 8,71 N 9,68
Tr. : 70,59 8,60 9,51.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) J. LEVISALLES et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 2059.
- (2) C. ENZELL, *Tetrahedron Letters*, 1962, p. 185; *Acta chim. scand.*, 1962, **16**, 1553; — S. ITO, K. ENDO et T. NOZOE, *Chem. pharm. Bull.* (Tokyo), 1963, **11**, 132; *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 3375.
- (3) T. NORIN, *Acta chim. scand.*, 1963, **17**, 738; — W. G. DAUBEN et P. OBERHANSLI, *J. org. Chem.*, 1965, **30**, 3947.
- (4) J. LEVISALLES et H. RUDLER, mémoire précédent.
- (5) G. CHIURDOGLU et M. DESCAMPS, *Tetrahedron*, 1960, **8**, 271.

- (6) F. D. GUNSTONE, *Advances in Organic Chemistry*, 1960, **1**, 105.
(7) J. F. KLING et A. D. ALLBUTT, *Chem. Comm.*, 1966, p. 14.
(8) G. OURISSON et P. CRABBE, *Les Triterpènes Tétracycliques*, Hermann, Paris, 1961, p. 31.
(9) J. F. BIELLMANN et G. OURISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 331.
(10) H. E. ZIMMERMAN, *J. org. Chem.*, 1965, **20**, 549; — E. J. COREY et R. A. SNEEN, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 6269.
(11) C. DIERASSI, O. HALPERN, V. HALPERN et W. GROSSON, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 4001. B. RINIKER
(12) S. L. MUKHERJEE et P. C. DUTTA, *J. chem. Soc.*, 1960, p. 67.
(13) D. T. CROPP, J. S. E. HOLKER et W. R. JONES, *J. chem. Soc.*, 1966, C, p. 1443.
(14) A. LABLACHE-COMBIER, B. LACOUME et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2595.
(15) F. HEMMERT, B. LACOUME, J. LEVISALLES et G. R. PETTIT, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 976.
(16) F. HEMMERT, A. LABLACHE-COMBIER, B. LACOUME et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 982.
(17) R. B. TURNER, *J. amer. chem. Soc.*, 1952, **74**, 5362.
(18) C. W. SHOPPEE et G. A. R. JOHNSTON, *J. chem. Soc.*, 1961, p. 3261.
(19) D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES et B. J. THOMAS, *J. chem. Soc.*, 1955, p. 2056.
(20) I. MALUNOWICZ, *Bull. Acad. polon. Sci., Série Sc. chim.*, 1962, **10**, 311.
(21) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
(22) J. LEVISALLES, J. C. N. MA et J. P. PETE, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1126; J. LEVISALLES et J. P. PETE, *ibid.*, 1967, p. 3747.
(23) F. KOHEN et R. STEVENSON, *J. org. Chem.*, 1965, **30**, 2268.
(24) A. ABAD et J. LEVISALLES, en préparation.
(25) P. G. GASSMAN et J. L. MARSHALL, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 2822.
(26) J. C. JACQUESY et J. LEVISALLES, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 1866.

III - DESHYDRATATION PAR PCl_5 ET ACETOLYSE EN
SERIE HYDROXY-3 β DIMETHYL-4,4 CHOLESTENE-5 ONE-7.
MISE EN EVIDENCE DE MIGRATION D'HYDRURES.

Dans l'article suivant, nous avons étudié en collaboration avec A. ABAD et J. LEVISALLES la déshydratation par PCl_5 de l'hydroxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 et l'acétolyse du tosylate correspondant.

Comme dans la série cétonique saturée (cf article précédent), l'influence de la cétone en C-7 est prépondérante.

Une double migration d'hydrures a été mise en évidence.

La part personnelle de ce travail concerne, dans la partie théorique de ce mémoire, ce qui se rapporte à la série cétonique.

N° 223. — Stéréochimie. XXX. — Réactions d'élimination IV (*).

Solvolyse de tosylates cétoniques et migrations d'hydrures,

par Aurélien ABAD, Michel ALLARD et Jacques LEVISALLES.

(Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences,

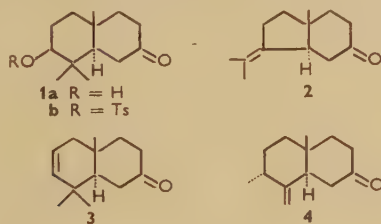
1, rue Grandville, 54-Nancy.) (**).

(Manuscrit reçu le 3.12.68.)

L'acétolyse du tosylate **13b** et le traitement par PCl_5 de l'alcool correspondant **13a** se font *sans* contraction de cycle. La contraction de cycle par PCl_5 du cétole **5a** se fait avec *double* migration d'hydrure, de C-3 vers C-4 et de C-5 vers C-3. On observe également une migration d'hydrure de C-3 vers C-4 lors de l'acétolyse des tosylates **30b** et **37b** et lors du traitement par PCl_5 des alcools correspondants **30a** et **37a**.

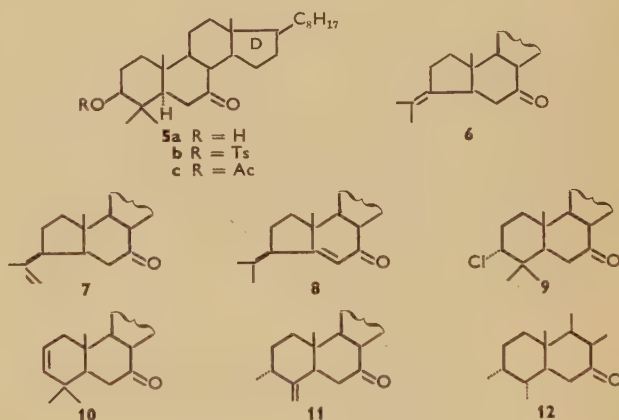
La faible proportion de contraction de cycle lors de la réaction du cétole **5a** par PCl_5 peut être attribuée à une délocalisation appréciable de la charge positive vers C-5 dans le cation **45**.

Lors de la corrélation du (+) carotol avec la (—) dihydrocarbène (1), il avait été observé que la transposition du cétole **1a** donnait des résultats différents selon la méthode utilisée.



L'action du pentachlorure de phosphore sur le cétole **1a** conduisait au produit attendu **2**, alors que l'acétolyse du tosylate **1b** fournissait un mélange des composés **3** et **4**, sans contraction de cycle. Cette différence avait été confirmée par l'étude du cétole stéroïde **5a**, analogue à **1a**. Traité par le pentachlorure de phosphore, **5a** fournit trois produits de contraction de cycles, **6** (81 %), **7** (13 %) et **8** (1,5 %) accompagnés du chlorure **9** résultant d'une substitution $\text{S}_\text{N}2$ (4,5 %). En revanche, l'acétolyse du tosylate **5b** fournit peu de produit de contraction de cycle **6** (8 %), mais des quantités importantes de produit non transposé **10** (57 %) et de produits transposés sans contraction de cycle **11** (30 %) et **12** (5 %).

Ces résultats montrent clairement que la présence d'un groupe carbonyle, situé à moyenne distance du site de solvolysse, modifie assez profondément le déroulement normal de la réaction (2). Par ailleurs, la présence en petites quantités des substances **8** et **12**, dans lesquelles



la double liaison a migré, peut être l'indice de migrations d'hydrure lors de la réaction. Ces deux points sont examinés en détail dans le présent mémoire.

Effet du groupe carbonyle conjugué.

Si le faible taux de contraction de cycle lors des acétolyses de **1b** et **5b** est attribuable au voisinage de l'extrémité positive du dipôle $\text{C}=\text{O}$, on peut penser amplifier cet effet en employant l'énone **13a**, dans laquelle l'extrémité positive du dipôle $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ est beaucoup plus proche du site de solvolysse. L'expérience confirme cette hypothèse.

(*) Mémoire précédent: réf. (13).

(**) Equipe de recherche associée au CNRS.

TABLEAU I

Caractéristiques spectroscopiques des cétones (*).

Formule	IR ν en cm^{-1}	UV λ_{max} (en nm) (ϵ_{max})	DC λ_{max} (en nm) ($\Delta\epsilon_{\text{max}}$)	RMN (**) en millionièmes
13b	3 010 1 670		364 (— 0,93)	1 H à 5,80 (s) 1 H à 4,25 (t J = 7,5 Hz)
14	3 090 3 040 1 670 1 625 1 605 900	253 (11 700)	364 (— 0,82)	1 H à 5,73 (s) 1 H à 4,98 (d J = 2 Hz) 1 H à 4,89 (d J = 2 Hz)
15	3 020 1 665 1 615	235 (12 300)	362 (— 0,40)	1 H à 5,73 (s) 2 H à 5,50 (m)
16	3 030 1 660 1 625 1 585	282 (23 900)	362 (— 2,85)	1 H à 5,70 (s) 3 H à 1,85 (s) 3 H à 1,79 (s)
17	1 710		294 (— 0,41)	

(*) Solvants : IR et RMN : CCl_4 ; UV : cyclohexane; dichroïsme circulaire : dioxane.

(**) Référence TMS : s : singulet; d : doublet; t : triplet; m : multiplet.

L'acétolyse du tosylate **13b** fournit un mélange de trois produits. Au plus abondant (57 %), qui est le moins polaire, est attribuée la structure **14** sur la base de ses caractéristiques spectroscopiques indiquées dans le tableau I : les spectres IR et de RMN prouvent la présence d'un groupement $>\text{C}=\text{CH}_2$. En RMN l'absence de méthyle sur double liaison d'une part, l'effet bathochrome en UV du méthylène (cf. les spectres de **14** et de **15** dans le tableau I) excluent une structure telle que **18**.

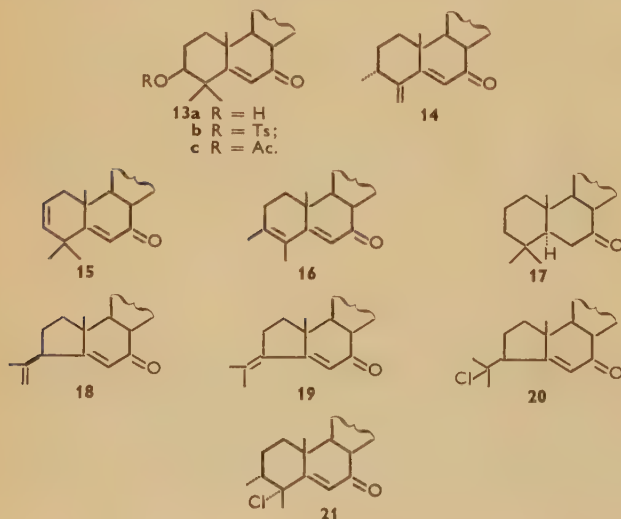
Au produit le moins abondant (8 %) et de polarité intermédiaire, est attribuée la structure **15**, sur la base de ses caractéristiques spectroscopiques (tableau I) et de son hydrogénation catalytique en cétone **17**, que l'on peut aussi obtenir par hydrogénation de la cétone **10**.

Au produit le plus polaire et d'abondance intermédiaire (35 %) est attribuée la structure **16** sur la base de ses caractéristiques spectroscopiques (tableau I) et des réactions suivantes : l'isomérisation acidocatalysée de la

diénone **14** donne quantitativement la diénone **16**. Par ailleurs, l'hydrogénation catalytique de la diénone **14** donne également la diénone **16**, à côté de l'énone **12**. Il est difficile d'imaginer que l'autre structure permise par les données spectroscopiques **19**, puisse provenir de **14** par un réarrangement acidocatalysé; il est tout à fait improbable que la transformation **14** $\rightarrow$ **19** puisse être provoquée par un catalyseur métallique, alors que les migrations d'hydrogène produites par les catalyseurs d'hydrogénation sont bien connues (3). On peut donc admettre que la diénone la plus polaire a bien la structure **16**, c'est-à-dire que l'acétolyse de **13b** se fait *sans contraction de cycle*.

Le traitement de l'énone **13a** par le pentachlorure de phosphore (4) donne quatre produits. Deux d'entre eux se séparent facilement, les diénones **14** (58 %) et **16** (32 %). La fraction intermédiaire (10 %) contient la diénone **15**, comme le montre son hydrogénation catalytique en un mélange de cétone **17** et d'un produit renfermant du chlore (test de BEILSTEIN positif). Ce produit chloré est séparable par époxidation du mélange; à côté de produits plus polaires non autrement caractérisés, on a pu isoler un produit chloré, dont le spectre IR indique qu'il s'agit d'une énone (bandes à 1 675 et 1 620 cm^{-1}). L'absence de signal vers $\delta \sim 4$ en RMN exclut qu'il s'agisse d'un produit à chlore secondaire, comme **9**, qui avait été isolé lors du traitement du cétole **1a** par le pentachlorure de phosphore (1). Une structure analogue à **20** exigerait en RMN un signal unique et intense pour les deux méthyles du groupe CClMe_2 (peut-être atténué par empêchement à la libre rotation); ce signal n'est pas détectable. Le spectre de RMN montre toutefois deux signaux assez intenses à $\delta = 1,34$ et 1,27. Le signal à 1,34 peut être attribué à un méthyle fixé sur un carbone portant un atome de chlore, ce qui indique une structure du type **21** (en tenant compte des possibilités mécanistiques). La comparaison des signaux du groupe méthyle angulaire en C-10 dans **12** et dans **21** ($\delta = 1,16$ et 1,27 respectivement) est en faveur de la configuration indiquée (*).

(*) Incrément du méthyle 4β : 0,03; incrément du chlore 2α (équivalent à 4α): 0,08 (5); total des incréments: calculé: 0,11; trouvé: 0,11.



On peut donc conclure de ces résultats que, même avec le pentachlorure de phosphore, qui donnait les produits de contraction de cycle **2** (à partir de **1a**) et **6, 7** et **8** (à partir de **5a**), la contraction de cycle ne se produit pas avec **13a**.

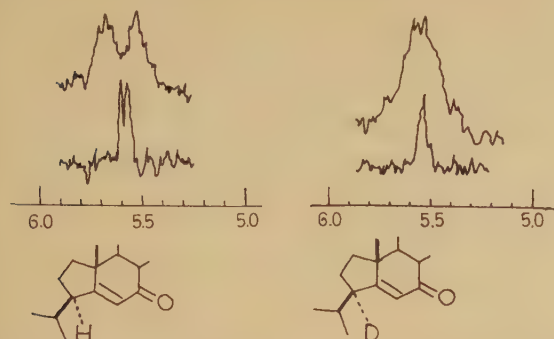


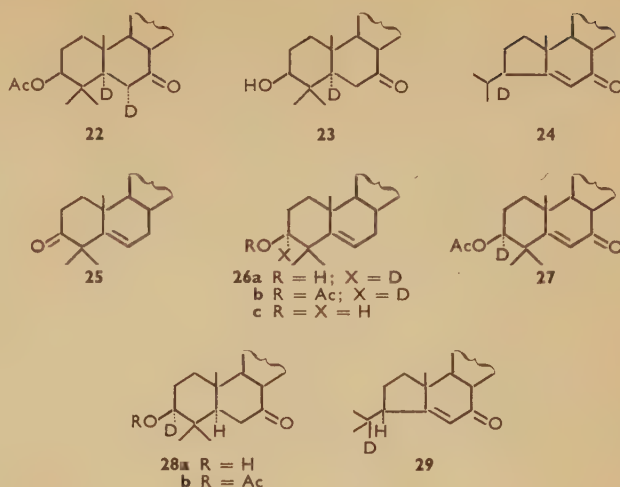
Fig. 1. — Signal du proton vinylique en C-4 dans les cétones **8** et **24** (déplacement chimique en millionnièmes par rapport au TMS).

Migration d'hydrure.

Afin de vérifier l'hypothèse d'une migration d'hydrure, il convient de marquer le substrat par du deutérium. Le substrat choisi est le cétole **5a** convenablement deutérié.

L'acétate **5c**, réduit catalytiquement en présence de deutérium, fournit l'acétate **22**, qui est saponifié en alcool **23** (bande IR à $2\,090\text{ cm}^{-1}$; le départ du deutérium en C-6 a été vérifié par spectrographie de masse). Le traitement de cet alcool par le pentachlorure de phosphore fournit, entre autres produits, la cétone **24**, dont le spectre de RMN est comparé à celui de la cétone **8**. La figure 1 montre le signal du proton éthylénique en C-6. Ce proton est couplé avec le proton allylique en C-3 dans la cétone **8** ($J = 2\text{ Hz}$). En revanche, on peut voir sur la figure 1 que ce couplage a disparu à peu près complètement pour la cétone **24**, ce qui indique que le deutérium a migré de C-5 en C-3. Cette migration intramoléculaire est confirmée par l'examen de la ligne 1 du tableau II, qui indique un pourcentage de migration de 71 %.

Ce résultat incitait à examiner si d'autres migrations n'étaient pas possibles. La réduction par le deutéroaluminium de lithium de la cétone **25** donne l'alcool **26a**, qui



est acétylé en **26b** (6). Par oxydation allylique, on obtient l'acétate **27**, qui est hydrogéné en acétate **28b**, lequel est à son tour saponifié en alcool **28a** (bande IR à $2\,100\text{ cm}^{-1}$). Le traitement de cet alcool par le pentachlorure de phosphore fournit, entre autres produits, la cétone **29** qui présente en IR une bande à $2\,120\text{ cm}^{-1}$, ce qui indique que, dans ce cas également, le deutérium a migré de C-3 en C-4. L'examen de la ligne 2 du tableau II indique un pourcentage de migration de 96 %.

L'ensemble de ces résultats indique donc que la cétone **8** se forme, au moins partiellement, par une double migration intramoléculaire des atomes d'hydrogène situés en C-3 et C-5.

Migration d'hydrure en l'absence de groupe carbonyle.

BIELLMANN et OURISSON (4), ainsi que KOHEN et STEVENSON (7), ont signalé que l'hydrolyse du mésylate **30a** fournissait, entre autres produits, l'oléfine **31**, dont la formation pouvait être expliquée par une migration acidocatalysée de la double liaison de l'oléfine **32**, qui devrait se former initialement [l'isomérisation $32 \rightarrow 31$ est effectivement réalisée (4) par les acides].

Compte-tenu des migrations d'hydrures observées dans la formation de l'énone **8**, on pouvait se demander si

TABLEAU II

Teneurs en produits deutériés (par spectrographie de masse) et pourcentages de migration intramoléculaire.

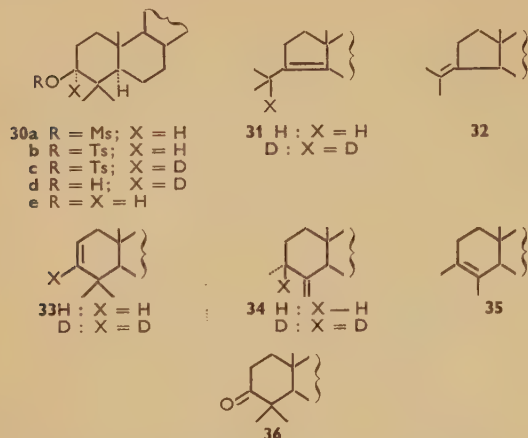
Expérience	Substrat	Teneur en substrat deutérié (***)		Produit	Teneur en produit deutérié (***)		Pourcentage de migration
		d_0	d_1		d_0	d_1	
1	23 (**)	30	70	24	50	50	71
2	28a (**)	3	97	29	7	93	96
3	30c (*)	3	97	31 D	15	85	87
4	30d (**)	4	96	31 D	71	29	30
5	39b (*)	3	97	40 D	21	79	81
6	39a (**)	5	95	40 D	85	15	16

(*) Acétolyse du tosylate.

(**) Action de PCl_5 sur l'alcool.

(***) $A \pm 5\%$ près.

l'oléfine **31** ne se formait pas directement par migration d'hydrure. Dans le cadre d'une autre étude (8), l'acétolyse du tosylate **30b** a été examinée dans ce laboratoire, et la formation de l'oléfine **31** a été également observée.



L'acétolyse du tosylate **30b** en présence d'acétate de sodium fournit les produits suivants:

- 1) une fraction renfermant des acétates (1 %) qui n'a pas été autrement caractérisée;
- 2) l'oléfine **31 H** (25 %) (4, 7);
- 3) l'oléfine **32** (43 %) (4, 7);
- 4) l'oléfine **33 H** (8 %) (7, 10);
- 5) l'oléfine **34 H** (16 %) (7);
- 6) l'oléfine **35** (3 %) (11-13);
- 7) des oléfines (4 %), dont les faibles quantités n'ont pas permis la caractérisation.

Dans les conditions de la réaction (15 mn à reflux) l'oléfine **32** reste inchangée. Ce n'est qu'après 6 h de reflux que commence à apparaître l'oléfine **31**, détectée par chromatographie sur couche mince (CCM). Ces résultats incitent donc à penser que l'oléfine **31** se forme bien par une migration d'hydrure. Cette migration a pu être mise en évidence en utilisant le tosylate deutérié **30c**, préparé à partir de la cétone (9) **36** par réduction à l'alumino deutériure de lithium et tosylation de **30d**.

L'acétolyse de **30c**, dans les mêmes conditions que pour **30b**, fournit les oléfines **31 D**, **32**, **33 D**, **34 D** et **35**. Les spectres des oléfines **33 D** et **34 D** (IR et RMN) sont en accord avec la présence de deutérium (voir partie expérimentale). Pour **31 D**, on note en IR une bande de vibration C—D à 2 145 cm⁻¹, et on observe en RMN que les signaux des groupes méthyles du groupement isopropyle en C-4 ne sont plus dédoublés. L'examen de la ligne 3 du tableau II indique un pourcentage de migration de 87 %.

Le traitement de l'alcool **30d** par PCl₅ donne des résultats similaires, mais non identiques: l'hydrocarbure **31 D** présente encore une bande ν_{C-D} en IR, mais moins intense que lors de l'acétolyse de **30c**. Par ailleurs, le spectre de RMN montre encore clairement le dédoublement des groupes méthyles de **31 H**, le caractère intramoléculaire de la migration d'hydrure est donc moins net que lors de

l'acétolyse (cf. ligne 4 du tableau II), mais il convient de souligner que les conditions expérimentales interdisent l'emploi d'un milieu tampon.

Comme l'observation en RMN des signaux du groupe isopropyle est malaisée en série cholestanique (à cause de la chaîne latérale), les mêmes opérations ont été également effectuées en série androstanique. Le diméthyl androstanol **37a** (14) a été d'une part converti en son tosylate **37b**, d'autre part, oxydé en diméthyl androstanone **38** (14, 15). Cette cétone, par réduction à l'aluminohydrure de lithium, donne le dérivé deutérié **39b** du diméthyl androstanol, lequel est transformé en son tosylate **39b**.

L'acétolyse de **37b** et **39b**, dans les conditions décrites pour **30b** et **30c**, conduit à des mélanges d'hydrocarbures, desquels ont été extraits respectivement les hydrocarbures **40 H** et **40 D**.

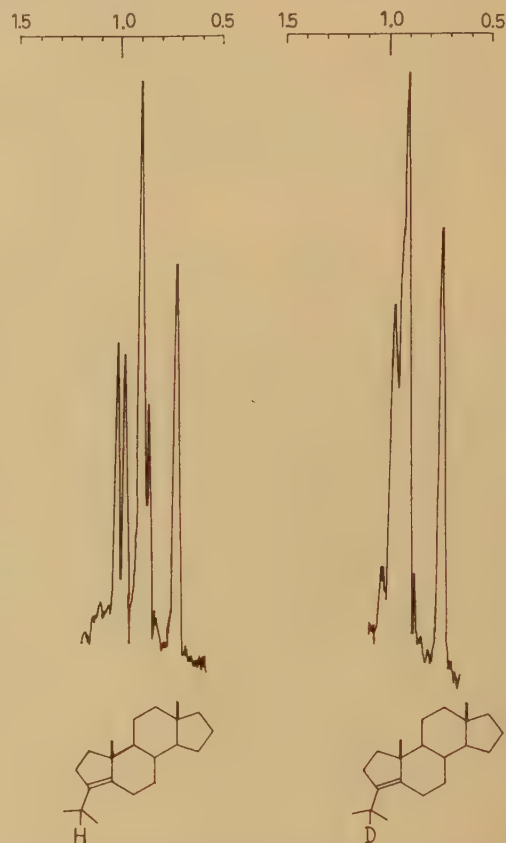
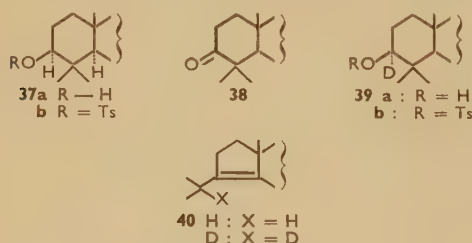


Fig. 2. — Signaux des groupes méthyles dans les hydrocarbures **40 H** et **40 D** (déplacement chimique en millionnièmes par rapport au TMS).

La partie relative aux groupes méthyles dans les spectres de RMN de ces deux hydrocarbures est représentée sur la figure 2. Cette figure montre clairement que les deux doublets du groupe isopropyle, dont trois raies sont visibles dans le spectre de **40 H**, disparaissent presque complètement dans le spectre de **40 D**, pour faire place à deux singulets, dont un seul est visible, l'autre étant caché par le signal du groupe méthyle en C-10. Là encore le réarrangement s'est accompagné d'une migration d'hydrure. L'examen de la ligne 5 du tableau II indique un pourcentage de migration de 81 %.

L'action de PCl₅ sur l'alcool **39a** donne également un mélange d'hydrocarbures renfermant **40 H** et **40 D**, mais dans ce cas, la quantité de deutérium conservée est plus faible, en raison d'une formation importante de **40 H** par isomérisation (49 % de **40** au lieu de 12 % de **31 D**). L'examen de la ligne 6 du tableau II indique un pourcentage de migration de 16 %.



Série de l'androstané

TABLEAU III

Répartition des produits dans l'acétolyse des tosylates et dans le traitement des alcools par PCl_5 .

Structure	Formule	Contraction de cycle	Migration de méthyle	Absence de transposition
Acétolyse des tosylates.				
3 β OH	30e	68	19	8
3 β OH; 7 oxo	5a	8 (*)	35	57
3 β OH; Δ -5	26c	70 (**)		30
3 β OH; Δ -5; 7 oxo	13a	92		8
Alcools + PCl_5 .				
3 β OH	30e	95		
3 β OH; 7 oxo	5a	95 (*)	5	
3 β OH; Δ -5	26c	100 (***)		
3 β OH; Δ -5; 7 oxo	13a		95	5

(*) Réf. (1).

(**) Réf. (16, 17, 18).

(***) Réf. (18).

Discussion des résultats.

Le tableau III rassemble les données relatives aux divers substrats étudiés dans ce mémoire et dans des travaux antérieurs. On peut y constater l'influence considérable du groupe carbonyle sur la structure des produits de transposition. Lorsqu'une double liaison C-5; C-6 est présente, la proportion de produits de contraction de cycle passe de 70-100 % en l'absence de carbonyle (**26c**) à 0 % si le carbonyle est présent.

Ces résultats sont facilement interprétables par l'intermédiaire d'un cation intermédiaire cyclique, possible en l'absence de groupe C = O **41a**, mais hautement improbable pour des raisons électrostatiques si un groupe C = O est présent en C-7 **41b**.

En l'absence de double liaison C-5; C-6, l'influence du groupe C = O reste spectaculaire, lors de l'acétolyse des tosylates **5b** et **30b**, mais n'est plus décelable lors du traitement des alcools **5a** et **30a** par PCl_5 . Il est certainement délicat d'interpréter les différences de comportement, en raison de la disparité des conditions expérimentales, mais on peut avancer l'explication suivante: si l'on admet, comme on le fait généralement, que la réaction avec PCl_5 débute par l'estérification de la fonction alcool,

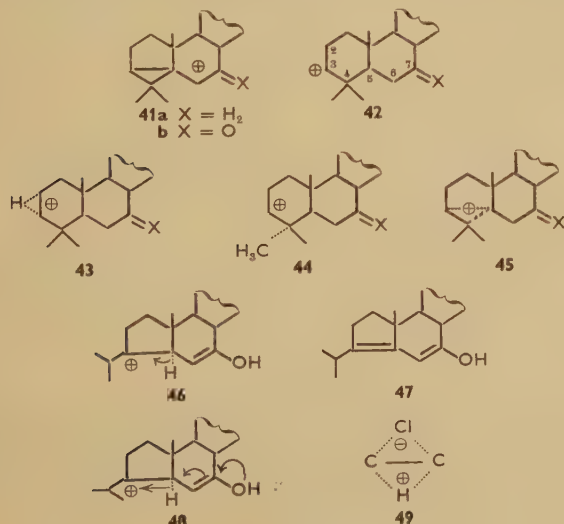
$\text{ROH} + \text{PCl}_5 \rightarrow \text{ROPCL}_4 + \text{HCl}$, on est ramené à la comparaison de l'hétérolyse de la liaison C — O dans ROTs et dans ROPCL_4 .

L'hétérolyse de la liaison C — O dans ROPCL_4 se fait très facilement (15 mn à -10°C), et très vraisemblablement à cette température le cycle A adopte principalement la conformation *chaise*: l'élimination sans transposition **42** $\rightarrow$ **43** et la migration de méthyle **42** $\rightarrow$ **44** ne peuvent se faire et les produits dérivent presque uniquement de la contraction de cycle **42** $\rightarrow$ **45** (95 %).

L'hétérolyse de la liaison C — O dans ROTs est beaucoup plus difficile (15 mn à 120°C). A cette température peuvent apparaître des conformations *non-chaise*, permettant l'élimination sans transposition et la migration de méthyle. Ces deux derniers processus ne sont pas très importants dans le cas du tosylate non cétonique et c'est la migration de méthyle qui prédomine. En revanche, ces deux processus sont prépondérants dans le cas du tosylate cétonique et c'est l'élimination sans transposition qui prédomine.

En examinant les formules **42** à **45**, on se convaincra aisément que l'élimination **42** $\rightarrow$ **43** éloigne la charge positive de C-7, et que la migration de méthyle **42** $\rightarrow$ **44** la rapproche. Si la charge positive reste localisée entre C-3 et C-4, la formule **45** n'indique pas de changement de distance entre cette charge et C-7, et la contraction de cycle devrait rester importante, même avec un groupement carbonyle en C-7. Le fait que la contraction de cycle soit beaucoup moins abondante, lorsqu'il y a un groupement carbonyle en C-7, implique qu'une part importante de la charge positive doit être délocalisée sur C-5. Cette délocalisation devrait se refléter dans la vitesse de réaction, et une étude cinétique est en cours pour préciser ce point.

Un dernier résultat remarquable est la double migration d'hydrure mise en évidence lors du traitement des alcools **23** et **28a** par PCl_5 : les atomes qui migrent sont *cis*. On peut certes admettre qu'un carbocation issu de **45** puisse s'énoliser en donnant **46**, qui, par déprotonation, donnerait le diénol **47**, puis la cétone conjuguée **8**: c'est bien ainsi que les choses se passent partiellement (30 % de deutérium perdu). Mais ce schéma ne permet pas d'expliquer la migration de deutérium. On pourrait penser à une migration induite par les électrons donnés par l'énol (cf. **48**). Sans exclure totalement cette éventualité, il semble qu'on puisse expliquer ce résultat par le simple fait que l'anion (OPCL_4^- ou Cl^-), dans la paire d'ions, se trouve situé nécessairement sur la face β de la molécule, et que par conséquent, il migre à contre courant de l'hydrogène (cf. **49**) en passant successivement de C-3 à C-4 (contraction du cycle), puis de nouveau C-3



(première migration d'hydrure) et enfin en C-5 (deuxième migration d'hydrure). La présence de cet anion impose que les migrations se fassent sur la face α , et que les groupes qui migrent soient *cis*.

Ce travail a été rendu possible grâce à des bourses de l'Enseignement Supérieur (M. A.) et des Houillères du Bassin de Lorraine (A. A.). Les auteurs tiennent à remercier M^{lle} HENRY et M^{me} LINSCHIED (Strasbourg), M. PHANTAN-LUU (Marseille), M^{me} JACQUESY, M. GRANGER et M. CANET (Nancy) pour une partie des mesures spectrales, et M. J. P. PETE (Nancy) pour de fructueuses discussions.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

La méthode usuelle d'isolement comporte une dilution éventuelle du milieu réactionnel par l'eau, une extraction par solvant organique, des lavages de la phase organique par l'eau, et éventuellement une solution diluée d'acide, par une solution saturée de HCO_2Na , par une solution saturée de ClNa , un séchage sur SO_4Na_2 et l'évaporation du solvant sous vide. L'éther de pétrole employé est l'éther de pétrole, Eb = 35-65 °C.

Sauf mention contraire, les points de fusion ont été pris sur platine chauffante sous microscope Reichert, les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés en solution dans CHCl_3 sur polarimètre automatique Jouan, les dispersions rotatoires et les dichroïsmes circulaires en solution dans le dioxane sur spectropolarimètre Fica, ou sur dichrographe Roussel-Jouan, les spectres UV en solution dans l'éthanol sur spectrophotomètre Beckman DK 2 A, les spectres IR en solution dans CCl_4 sur spectrophotomètre Beckman IR 10, et les spectres de RMN en solution dans CCl_4 sur l'appareil Varian A-60.

Les longueurs d'ondes en UV, DR et DC sont exprimées en nm, les nombres d'ondes en IR en cm^{-1} et les déplacements chimiques en RMN en millièmes par rapport au tétraméthylsilane.

La présentation des résultats de dichroïsme circulaire (DC) est explicitée dans la référence (10). En DC et en RMN, Γ indique la largeur de bande à mi hauteur.

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

I. — Série de la diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 (M. A.).

Tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 **13b**.

On le prépare par action du chlorure de *p*-toluène sulfonyle (15 g) sur l'alcool **13a** (5 g) en solution dans la pyridine (200 ml), à température ordinaire, et on le recrystallise dans l'acétone à froid.

F = 128 °C (décomposition); $[\alpha]_D = -60^\circ$; ($c = 0,35$).

Analyse $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{S}$: Calc. %: C 74,19 H 9,34
Tr. : 74,45 9,15.

DC ($c = 0,10$): 0 (400); — 0,59 (383) épaule; — 0,93 (364) minimum ($\Gamma = 46$); — 0,84 (351) minimum; 0 (320).

Acétolyse du tosylate **13b**.

On chauffe à reflux sous azote pendant 70 mn une solution de tosylate **13b** (2 g) et d'acétate de sodium anhydre (3 g) dans un mélange d'acide (50 ml) et d'anhydride (6 ml) acétiques. Après isolement de la façon habituelle on chromatographie le produit brut (1,4 g) sur gel de silice (200 g).

Le mélange éther de pétrole-éther 98-2 élue successivement la méthyl-3 α méthylène-4 cholestène-5 one-7 **14** (703 mg), qui est recrystallisée dans l'éther de pétrole à 0 °C.

F = 74-75 °C; $[\alpha]_D = -298^\circ$ ($c = 0,27$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}$: Calc. %: C 84,81 H 11,39
Tr. : 84,78 11,35.

DC ($c = 0,14$): 0 (414); — 0,82 (364) minimum ($\Gamma = 66$); — 0,20 (305) fin de courbe.

Le même mélange élue ensuite la diméthyl-4,4 cholestadiène-2,5 one-7 **15** (120 mg), qui est recrystallisée dans le méthanol.

F = 140-141 °C; $[\alpha]_D = -102^\circ$; ($c = 0,17$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}$: Calc. %: C 84,81 H 11,29
Tr. : 84,86 11,33.

DC: ($c = 0,11$): 0 (395); — 0,32 (378) minimum ($\Gamma/2 = 8$); — 0,40 (362) minimum ($\Gamma/2 = 6$); 0 (350); + 0,26 (324) maximum ($\Gamma = 22$); 0 (290).

Le même mélange élue enfin la diméthyl-3,4 cholestadiène-3,5 one-7 **16** (425 mg) que l'on recrystallise dans le méthanol.

F = 103-104 °C; $[\alpha]_D = -346^\circ$; ($c = 0,40$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}$: Calc. %: C 84,81 H 11,29
Tr. : 84,80 11,36.

DC ($c = 0,13$): 0 (430); — 2,85 (362) minimum ($\Gamma = 58$); — 0,70 (315) fin de courbe.

Diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **17**.

1) On agite à température et pression ordinaires, en présence de palladium sur charbon (5 %, 50 mg) sous atmosphère d'hydrogène, une solution de la cétone **10** (100 mg) (1) dans l'acétate d'éthyle (10 ml). Après isolement de la façon habituelle, on fractionne le produit brut (95 mg) par CCM analytique. On obtient la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **17** que l'on recrystallise dans le méthanol.

F = 103-104 °C; $[\alpha]_D = -40^\circ$; ($c = 0,25$).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}$: Calc. %: C 83,99 H 12,15
Tr. : 83,98 12,23.

DC ($c = 0,24$): 0 (340); — 0,41 (294) minimum ($\Gamma = 38$); 0 (240);

2) On hydrogène comme ci-dessus une solution de la diénone **15** (39 mg) dans l'acétate d'éthyle (10 ml) en présence de palladium sur charbon (5 %, 50 mg). Le produit brut est purifié comme précédemment, puis recrystallisé dans le méthanol. On obtient la cétone **17** que l'on identifie par son point de fusion (F = 103-104 °C), son point de fusion de mélange (F = 103-104 °C) et son spectre IR.

Isomérisation de la diénone **14**.

A une solution de la diénone **14** (100 mg) dans l'acide acétique (20 ml), on ajoute quelques gouttes de HClO_4 , puis on chauffe 90 mn au bain-marie. Après isolement de la façon habituelle, on filtre le produit brut (95 mg) sur gel de silice (5 g), l'élution se faisant par un mélange éther de pétrole-éther 96-4.

On obtient la diméthyl-3,4 cholestadiène-3,5 one-7 **16** (80 mg) que l'on recrystallise dans le méthanol et identifie par son point de fusion (F = 103 °C), son point de fusion de mélange (F = 102-103 °C) et son spectre IR.

Diméthyl-3 α , 4 α cholestène-5 one-7 **12**.

On agite à température et pression ordinaires en présence de palladium sur charbon (5 %, 100 mg) sous atmosphère d'hydrogène, une solution de la diénone **14** (600 mg) dans l'acétate d'éthyle (40 ml). Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut sur gel de silice.

Le mélange éther de pétrole-éther 99-1 élue successivement une huile (30 mg) que l'on ne caractérise pas, puis la diénone **14** de départ (162 mg) que l'on recrystallise dans l'éther de pétrole et identifie par son point de fusion (F = 73-75 °C) et son point de fusion de mélange (F = 73-75 °C) et son spectre IR. Le même mélange élue ensuite la diméthyl-3 α , 4 α cholestène-5 one-7 **12** (137 mg) que l'on recrystallise dans le méthanol et identifie par son point de fusion (F = 103-104 °C) et son point de fusion de mélange (F = 103-105 °C) et son spectre IR (1).

Analyse $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}$: Calc. %: C 84,40 H 11,72
Tr. : 84,37 11,63.

DC ($c = 0,14$): 0 (390); — 0,26 (375) minimum ($\Gamma = 10$); 0 (370); + 1,18 (333) maximum ($\Gamma = 40$); 0 (285).

UV: 227 (8 900).

IR: 1675 et 1620.

RMN: 1 H à 5,59 singulet large ($\Gamma = 5,5$ Hz).

Le même mélange élue enfin la diméthyl-3,4 cholestadiène-3,5 one-7 **16** (130 mg) que l'on recrystallise dans l'éther de pétrole et identifie par son point de fusion (F = 103-104 °C), son point de fusion de mélange (F = 102-104 °C) et son spectre IR.

Action de PCl_5 sur le cétole **13a**.

A une solution agitée vigoureusement de **13a** (2 g) dans le mélange anhydre benzène (400 ml)-toluène (100 ml), on ajoute PCl_5 (3 g) et maintient à — 10 °C pendant 15 mn, en faisant barboter un fort courant d'azote sec. On ajoute alors une solution de Na_2CO_3 (10 %, 400 ml) et agite 1 h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1,9 g) sur gel de silice (200 g).

Le mélange éther de pétrole éther 98-2 élue successivement la méthyl-3 α méthylène-4 cholestène-5 one-7 **23** (650 mg), qui est recristallisée dans l'éther de pétrole à 0 °C et identifiée par son point de fusion ($F = 74-75$ °C), son point de fusion de mélange ($F = 74-75$ °C) et son spectre IR.

Le même mélange élue un produit A, puis la diméthyl-3,4 cholestadiène-3,5 one-7 **25** (360 mg), que l'on recristallise dans le méthanol et identifie par son point de fusion ($F = 103-104$ °C), son point de fusion de mélange ($F = 102-104$ °C) et son spectre IR.

Le produit A, homogène en CCM, présente un test de Beilstein positif, mais son spectre de RMN et son point de fusion ($F = 140-170$ °C) font présager qu'il s'agit d'un mélange, dont la résolution partielle a été faite de la manière suivante.

Hydrogénation catalytique de A.

On agite à température et pression ordinaires, en présence de palladium sur charbon (5 %, 100 mg) et sous hydrogène, une solution de A (90 mg) dans l'acétate d'éthyle (20 ml). Après isolement de la façon habituelle, on fractionne le produit brut par CCM préparative en diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **28**, identifiée au produit d'hydrogénation de la cétone **15** (vide supra) par son point de fusion ($F = 102-103$ °C), son point de fusion de mélange ($F = 102-104$ °C) et son spectre IR, et en un produit cristallisé, dont le test de Beilstein est positif, mais qui n'a pas pu être autrement caractérisé à cause de sa faible quantité.

Époxydation de A.

On agite une solution de A (100 mg) dans le benzène (20 ml) en présence d'acide p-nitroperbenzoïque (200 mg) une nuit à température ordinaire.

Après isolement de la façon habituelle, on fractionne par CCM préparative le produit brut en un produit B, de même Rf que le produit A, et des produits plus polaires non caractérisés.

B a un test de BEILSTEIN positif.

$F = 155-157$ °C.

Analyse $C_{29}H_{47}OCl$: Calc. %: C 77,85 H 10,51
Tr. : 77,77 10,62.

IR: 1 645 et 1 620.

RMN: aucun signal au delà de 2,00.

Il s'agit vraisemblablement de la diméthyl-3 α , 4 β chloro-4 α cholestène-5 one-7 **27**, mais la faible quantité de produit ne permet pas la réalisation de réactions propres à confirmer cette structure.

II. — Série de la diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 (M.A.).

Didéutério-5 α , 6 α acétoxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **22**.

Elle s'obtient comme l'acétate **5c** (1), mais en opérant en présence de deutérium.

Deutério-5 α hydroxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **23**.

Elle s'obtient en saponifiant l'acétate **22**, comme décrit pour le cétol **5a** (1).

IR: bande à 2 090.

Deutério-3 α isopropyl-3 β A-nor cholestène-5 one-7 **24**.

Elle s'obtient en traitant l'alcool **23** par PCl_5 comme décrit pour la cétone **8** (1). Elle est identifiée par son point de fusion ($F = 95-97$ °C) et son spectre IR.

RMN: 1 H à 5,59 (singulet).

IR: 2 120, 1 670 et 1 640.

Spectre de masse: $d_1 = 50$ %; $d_0 = 50$ %; absence de d_2 .

Deutério-3 α hydroxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 **26a**.

Il s'obtient en réduisant la cétone **25** par $LiAlD_4$ (6).

Deutério-3 α acétoxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 **26b**.

Il s'obtient par acétylation de l'alcool **26a**.

Deutério-3 α acétoxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 **27**.

Il s'obtient à partir de l'acétate **26b** par oxydation allylique, comme pour l'acétate **13c** (1).

Deutério-3 α acétoxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **28b**.

Il s'obtient en réduisant l'acétate **27** comme décrit pour **5c** (1).

Deutério-3 α hydroxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 **28a**.

Il s'obtient par saponification de l'acétate **28b** comme décrit pour **5a** (1).

IR: bande à 2 100.

RMN ($CDCl_3$): aucun signal vers 3,21.

(Deutério-2' propyl-2')-3 β A-nor cholestène-5 one-7 **29**.

Elle s'obtient en traitant l'alcool **28a** par PCl_5 et en procédant comme pour **5a** (1). Elle est identifiée par son point de fusion ($F = 96-98$ °C) et son spectre IR.

RMN: 1 H à 5,60 (doublet, $J = 2$ Hz).

IR: 2 120, 1 670 et 1 640.

III. — Série du diméthyl-4,4 (5 α) cholestane (A.A.)

Deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestan-ol-3 β **30d**.

A une solution de diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-3 **36** (2,5 g) dans l'éther anhydre (40 ml) on ajoute $LiAlD_4$ (100 mg) et on agite pendant 1 h. Après extraction habituelle on sépare l'alcool **30d** de son épimère par une chromatographie sur gel de silice (2 g). L'alcool **30d** (2,3 g) ainsi élué fond à 152-154 °C. Après recristallisation dans le mélange éther-éthanol, $F = 154-155$ °C.

IR: 2 120 cm^{-1} (forte), 2 070 cm^{-1} (plus faible).

RMN: absence de tout signal correspondant à un proton géminé à l'hydroxyle.

Tosyloxy-3 β deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **30c**.

Il est préparé de la même façon que le tosylate **30b** non deutérié (4); $F_{inst} = 130$ °C.

Acétolyse du tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **30b**.

On chauffe à reflux pendant 15 mn le tosylate (1 g) dans l'acide acétique anhydre (35 ml) en présence d'acétate de sodium (1,35 g). Après isolement de la façon habituelle, les produits de la réaction (695 mg) sont directement chromatographiés sur gel de silice imprégné à 10 % de nitrate d'argent. On sépare dans un premier temps (élution à l'éther de pétrole) les fractions oléfiniques (659 mg), puis dans un deuxième temps (éther, éther de pétrole), la fraction acétate (11 mg) qu'on n'a pas étudiée.

La fraction oléfinique renferme les hydrocarbures suivants, élués dans cet ordre: (**32**, **33 H** et **35** ont été identifiés à des échantillons authentiques). Toutes les oléfines sont recristallisées dans le mélange éther-acétone.

Diméthyl-3,4 (5 α) cholestène-3 **35** (3 %).

$F = 108,5-110$ °C.

IR: aucune bande caractéristique.

RMN: large pic à 1,54 (6 H).

$[\alpha]_D = +1,5^\circ$ ($c = 0,79$).

[Litt.: (13) $F = 106-107$ °C; $[\alpha]_D = 1,4^\circ$; (11) $F = 106,5-108$ °C; $[\alpha]_D = +5^\circ$; (12) $F = 105-106$ °C; $[\alpha]_D = +8^\circ$.

Isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestane **32** (43 %).

$F = 100-101$ °C.

IR: aucune caractéristique.

RMN: 1,7 (3 H) 1,57 (3 H).

$[\alpha]_D = +17,5^\circ$ ($c = 0,4$).

[Litt.: (4) $F = 99-100$ °C; $[\alpha]_D = +5^\circ$; (7) $F = 97-98$ °C; $[\alpha]_D = +10^\circ$.

Diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 **33 H** (8 %).

$F = 89-91$ °C.

IR: 3 015, 1 660, 725.

RMN: signal vers 5,3 (2 H).

$[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 0,6$).

[Litt.: (7) $F = 89-90$ °C; $[\alpha]_D = +38^\circ$; (10) $F = 89-90$ °C; $[\alpha]_D = +44^\circ$.

Isopropyl-3 A-nor cholestène-3 (5) **31 H** (25 %).

$F = 57-58$ °C.

RMN: absence de proton oléfinique et de méthyle sur double liaison.

$[\alpha]_D = +51^\circ$ ($c = 0,2$).

[Litt.: (4) $F = 96-99$ °C, $[\alpha]_D = +20^\circ$; (7) $F = 98-99$ °C, $[\alpha]_D = +15^\circ$.

Méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestane **34H** (16 %).

F = 126-129 °C.

IR: 3 085, 1 640, 890.

$[\alpha]_D = +57^\circ$ ($c = 0,18$).

RMN: 4,44 (1 H) ($\Gamma = 4$ Hz) singulet; 4,72 (1 H) ($\Gamma = 7$ Hz) singulet.

Groupes méthyles: 1,08 (doublet; $J = 7$ Hz); 0,92, 0,82, 0,67 et 0,65 (singulets).

(Litt. (7): F = 125-127 °C; $[\alpha]_D = +105^\circ$).

RMN: 1,14, 0,91, 0,82, 0,68 et 0,65).

Isomérisation de l'hydrocarbure **32**.

On chauffe à reflux pendant 2 h une solution d'oléfine **32** (100 mg) dans l'éthanol (40 ml) en présence de tétrachlorure de carbone (3 ml) et d'acide chlorhydrique fumant (3 ml). On extrait de la façon habituelle. L'hydrocarbure **31 H** obtenu est purifié par CCM. Une recristallisation dans le mélange éther-acétone fournit l'oléfine **31 H** (65 mg), caractérisée par son point de fusion, F = 57-57,5 °C, son point de fusion de mélange, F = 56-58 °C, son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = +52^\circ$ ($c = 0,35$) et son spectre de RMN.

Essai d'isomérisation de l'oléfine **32** dans le milieu d'acétolyse.

L'oléfine **32** est traitée séparément dans les conditions de la réaction. A une solution d'oléfine **32** (100 mg) dans l'acide acétique anhydre (5 ml), on ajoute de l'acide paratoluène sulfonique (60 mg) et de l'acétate de sodium (160 mg). On porte à reflux le mélange pendant 15 mn. L'extraction conduit de la façon habituelle fournit de façon pratiquement quantitative **32** (96 mg).

Acétolyse du tosyloxy-3 β deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestane **30c**.

On porte à reflux pendant 15 mn le tosylate **30c** (1,63 g) dans l'acide acétique anhydre (50 ml) en présence d'acétate de sodium (1,6 g). Les produits de la réaction extraits de la façon habituelle sont chromatographiés sur gel de silice (55 g) imprégné à 10 % de nitrate d'argent.

L'éther de pétrole élué les hydrocarbures dans l'ordre suivant :

Diméthyl-3,4 (5 α) cholestène-3 **35**.

Identique à celui obtenu lors de l'acétolyse de **30b**.

Isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestane **32**.

Identique à celui obtenu lors de l'acétolyse de **30b**.

Deutério-3 diméthyl-4,4 (5 α) cholestène-2 **33 D**.

F = 88-90 °C.

IR: 2 230.

RMN: quadruplet à 5,36 (1 H); $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 5$ Hz.

[Deutério-2' propyl-2']-3 A-nor cholestène-3 (5) **31 D**.

F = 56,5-57,5 °C.

IR: 2 145 cm^{-1} .

RMN: différence avec le spectre du produit non deutérié.

Deutério-3 β méthyl-3 α méthylène-4 (5 α) cholestane **34 D**.

F = 125-128 °C.

IR = 2 140.

RMN: singulet à 1,08 pour le méthyle 3 α .

Traitement du deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) cholestanol-3 β **30d** par PCl_5 .

A une solution agitée vigoureusement de l'alcool **30d** (3,9 g) dans le mélange anhydre benzène (800 ml)-toluène (200 ml), on ajoute PCl_5 (6 g) et maintient à -10°C pendant 15 mn, en faisant barboter un fort courant d'azote sec. On ajoute alors une solution de Na_2CO_3 (10 %, 800 ml) et agite pendant 1 h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (3,8 g) sur gel de silice imprégnée de nitrate d'argent (10 %; 200 g). L'élution se fait à l'éther de pétrole.

Des produits élués (3,65 g) on isole et caractérise :

L'isopropylidène-3 A-nor (5 α) cholestane **32** (3 g; 82,5 %).

Qui est identifié au produit obtenu lors de l'acétolyse du tosylate **30c** par son point de fusion (F = 100-101 °C), son point de fusion de mélange (F = 100-101 °C) et son spectre IR.

Le (deutério-2' propyl-2')-3 A-nor cholestène-3 (5) **31 D** (0,44 g; 12 %).

Identifié à **31 D** obtenu ci-dessus par son point de fusion (F = 56-57 °C), son point de fusion de mélange (F = 56-57,5 °C), son pouvoir rotatoire, $[\alpha]_D = +51,9^\circ$ ($c = 0,70$), et son spectre IR, notamment : $\nu_{\text{C-D}}$ à 2 145 cm^{-1} (intensité = 40 % de l'intensité du produit obtenu dans l'acétolyse de **30c**).

En RMN le dédoublement des signaux des groupes méthyles en C-4 reste encore visible, mais est moins intense que dans **31 H**.

IV. — Série du diméthyl-4,4 (5 α) androstane (A. A.).

Diméthyl-4,4 (5 α) androstanol **3 β 37a**.

Préparé selon (14).

F = 160-162 °C.

Acétate, F = 121,5-122,5 °C.

[Litt. (14): F = 162-163 °C]

(acétate: F = 123-124 °C).

Tosylate **37b**.

A l'alcool **37a** (1,3 g) en solution dans la pyridine (20 ml), on ajoute du chlorure de paratoluènesulfonyl (4,2 g). On laisse séjourner 48 h à température ordinaire. Le tosylate, isolé de la façon habituelle, est recristallisé dans le mélange éther-acétone. $F_{\text{inst}} = 173^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -7,2^\circ$ ($c = 0,62$).

Analyse: Calc. %: C 73,32 H 9,23
Tr. : 73,20 9,38.

IR (CHCl_3): 3 030, 1 600, 1 180, 1 165.

Diméthyl-4,4 (5 α) androstanone-3 **38**.

A **37a** (1,75 g) dans l'acétone (80 ml), on ajoute le réactif de Jones-Kiliani (2,5 ml) et on agite pendant 15 mn. L'extraction conduite de la façon habituelle fournit **38** (1,75 g).

F = 121-123 °C; $[\alpha]_D = -30^\circ$ ($c = 0,56$).

(Litt. (14): F = 119-121 °C, $[\alpha]_D = -25^\circ$; (15): F = 121-122 °C; $[\alpha]_D = -26^\circ$).

Deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) androstanol-3 β **39a**.

La cétone **38** (1,75 g) en solution dans l'éther anhydre (60 ml) est traitée sous agitation par LiAlD_4 (130 mg) pendant 2 h. Le produit obtenu est chromatographié sur gel de silice. **39a** (1,5 g) est recristallisé dans le mélange éther-éthanol.

F = 164 °C.

Tosylate **39b** préparé comme **37b**.

$F_{\text{inst}} = 174^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D = -7,9^\circ$ ($c = 0,72$).

Isopropyl-3 A-nor androstène-3 (5) **40 H**.

On porte à reflux pendant 15 mn une solution de tosylate **37a** (1,5 g) et de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ anhydre (1,4 g) dans l'acide acétique anhydre (45 ml). Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1 g) sur gel de silice imprégnée de NO_3Ag . On sépare ainsi l'hydrocarbure **40 H** (240 mg).

F = 61-62 °C; $[\alpha]_D = +43,2^\circ$ ($c = 0,65$).

Analyse: Calc. %: C 88,04 H 11,96
Tr. : 88,02 11,77.

RMN: signaux des méthyles: 0,72, 0,86, 0,90, 0,98, 1,02 absence de protons oléfiniques.

(Deutério-2' propyl-2')-3 A-nor androstène-3 (5) **40 D**.

On opère, comme précédemment, avec le tosylate **37b** (1,1 g) et $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ anhydre (1,1 g) dans l'acide acétique anhydre (35 ml). On obtient l'hydrocarbure **40 D**.

F = 60-62 °C.

F = 59,5-61,5 °C en mélange avec **40 H**.

RMN: signaux des méthyles: 0,72, 0,90, 0,96 absence de protons oléfiniques.

Traitement du deutério-3 α diméthyl-4,4 (5 α) androstanol-3 β **39a** par PCl_5 .

A une solution agitée vigoureusement de l'alcool **39a** (1,55 g) dans le mélange anhydre benzène (390 ml) toluène (150 ml), on ajoute PCl_5 fraîchement sublimé (3 g) et maintient à -10°C

pendant 15 mn, en faisant barboter un courant d'azote sec. On ajoute alors une solution de NaCO_3 (10 %, 400 ml) et agite pendant 1 h. Après isolement de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1,5 g) sur gel de silice imprégné à 10 % de nitrate d'argent (90 g). L'élution se fait à l'éther de pétrole.

Des hydrocarbures élués (1,29 g), on caractérise le dérivé cyclopenténique **40 D** (630 mg) (49 %) par son point de fusion ($F = 61,5-62,5^\circ\text{C}$), son point de fusion de mélange ($F = 60-62^\circ\text{C}$) et son spectre IR $[\alpha]_D = +42^\circ$, ($c = 0,42$).

IR: C-D, $2\ 140\ \text{cm}^{-1}$, (très faible).

RMN: dédoublement des méthyles en C-4 net.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) M. ALLARD, J. LEVISALLES et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 303.
- (2) G. OUISSON et P. CRABBE, *Les Triterpènes Tétracycliques*, Hermann, Paris, 1961, p. 31.
- (3) J. B. BREAN, D. C. EATON et H. B. HENBEST, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1974.
- (4) J. F. BIELLMANN et G. OUISSON, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 331.
- (5) J. C. JACQUESY, R. JACQUESY, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2224.
- (6) R. B. WOODWARD, A. A. PATCHETT, D. H. R. BARTON, D. A. J. IVES et R. B. KELLY, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 1131.
- (7) F. KOHEN et R. STEVENSON, *J. org. chem.*, 1965 **30**, 2268.
- (8) A. ABAD et J. LEVISALLES, en préparation.
- (9) Y. MAZUR et F. SONDEHEIMER, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 5220.
- (10) A. LABLACHE-COMBIER, J. LEVISALLES, J. P. PETE et H. RUDLER, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 1689.
- (11) J. L. BETON, T. G. HALSALL, E. R. H. JONES et P. C. PHILIPPS, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 753.
- (12) C. W. SHOPPEE et G. A. R. JOHNSTON, *J. chem. Soc.*, 1961, p. 3261.
- (13) J. LEVISALLES et J. P. PETE, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 3747.
- (14) T. G. HALSALL, E. R. H. JONES, E. L. TAN et G. R. CHAUDHRY, *J. chem. Soc.*, 1966 (C), p. 1374.
- (15) C. SHAPIRO et C. DJERASSI, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 1987.
- (16) R. M. MORIARTY et E. S. WALLIS, *J. org. chem.*, 1959, **24**, 1274.
- (17) R. M. MORIARTY et E. S. WALLIS, *J. org. chem.*, 1959, **24**, 1987.
- (18) Y. M. Y. HADDAD et G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.*, 1959, p. 769.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société Chimique de France*.

Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 2^e trimestre 1969.

Masson et C^{ie} éditeurs, Paris.

IV - ETUDE CINETIQUE.

Cette étude a été faite en collaboration avec A. ABAD et B. HAVETTE.

Nous avons étudié la cinétique de l'acétolyse des tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestanone-7 1a et tosyloxy-3 β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 2a afin de mettre en évidence sur le plan cinétique l'influence du carbonyle en C-7 du squelette stéroïde qui avait été démontré au niveau de la distribution des produits de réaction.

Les constantes de vitesse de premier ordre jusqu'à 70% d'avancement de la réaction pour différentes températures sont représentées dans le Tableau I.

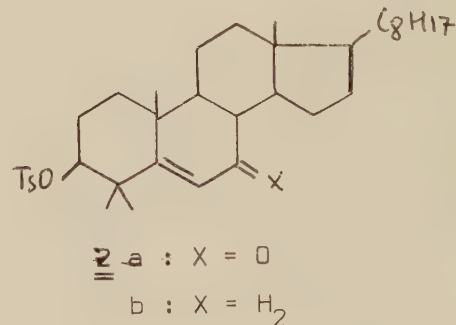
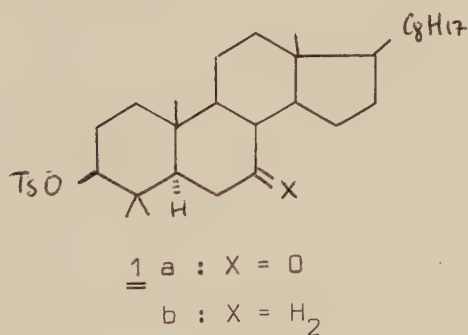


TABLEAU I

Formule	T°C	k.10 ⁶ sec ⁻¹
<u>1a</u> OTs-3β one-7	70	4.53 ± 0,07
	80	15,8 ± 0,5
	85	26,2 ± 0,3
	90	46,0 ± 1,2
	95	80,0 ± 1,2
<u>2a</u> OTs-3β Δ ⁵ . one-7	50	9,9 ± 0,2
	65	58,5 ± 1,3
	70	107 ± 3
	75	188,5 ± 3,5

Dans le Tableau II, nous avons fait figurer les constantes de vitesse de premier ordre des tosylates cétoniques 1a et 2a en regard de celles des tosylates non cétoniques correspondants 1b et 2b, à 50°C.

L'examen de ce tableau montre clairement le ralentissement de la vitesse d'acétolyse: en série saturée, il s'interprète par un effet inductif électro-attracteur à travers les liaisons σ ; en série insaturée, la présence de la cétone en C-7 exclut l'assistance de la double liaison Δ^5 à l'ionisation de la liaison O-Ts (comme c'est le cas en série non cétonique) qui amènerait une charge positive en α d'un carbonyle (Fig.), situation hautement défavorable. (cf discussion dans le 2ème mémoire).

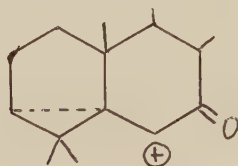


Fig.

TABLEAU II

Formule	$k \cdot 10^6 \text{ sec}^{-1}$ à 50°C	k relatives
<u>1a</u> : $0Ts-3\beta$ one-7	0,36 ^x	1
<u>1b</u> : $0Ts-3\beta$	6,29 ^{xx}	17
<u>2a</u> : $0Ts-3\beta \Delta^5$ one-7	9,9	1
<u>2b</u> : $0Ts-3\beta \Delta^5$	1600 ^{xxx}	162

^x valeur calculée à 50°C par extrapolation

^{xx} : Réf (1)

^{xxx} : Réf (2)

Partie expérimentale.

Une solution 0,009 M en tosylate cétonique et 0,01 M en acétate de sodium dans l'acide acétique (50ml) est répartie en ampoules (2,5ml) qui sont scellées et immergées dans le thermostat ($T \pm 0,1^{\circ}\text{C}$) (3).

Le premier prélèvement (3 tubes) est fait lorsque l'équilibre est atteint (environ 20mn). La réaction est arrêtée par trempe dans un mélange acétone-carboglace.

2ml de solution sont dosés par une solution 0,01 N d'acide perchlorique dans l'acide acétique, l' α -naphtol benzéine étant l'indicateur.

Le titre exact de HClO_4 est déterminé par titrage avec une solution d'hydrogénophthalate de potassium dans l'acide acétique, préparée par pesée à la balance de précision.

La courbe $\log_{10}$ ester non réagi / ester temps $t=0$ en fonction du temps est tracée sur 10 à 15 ampoules. La pente moyenne de cette droite donne k.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - A. ABAD, Thèse, Nancy, 1970.
- 2 - R.M. MORIARTY et E.S. WALLIS, J. Org. Chem., 1959, 24, 1274.
- 3 - P.D. BARTLETT et W.P. GIDDINGS, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 1240.

V - CONCLUSION

Nous avons montré dans cette partie que la présence d'un carbonyle à moyenne distance du site de réaction (solvolysé du tosylate ou déshydratation de l'alcool par PCl_5) pouvait en modifier profondément le déroulement.

Dans le cas de la série hydroxy- 3β diméthyl-4,4 (5α) cholestanone-7 seul l'effet électro-attracteur du carbonyle se transmettant à travers les liaisons σ intervient. Lors de la solvolysé du tosylate la proportion de produit à cycle A contracté résultant de la migration du chaînon $\text{C}_4\text{-C}_5$ est fortement réduite au profit des produits résultant de la migration de méthyle ou d'élimination sans transposition.

L'étude cinétique montre que la vitesse de la réaction est alors 14 fois plus faible que dans la série non cétonique correspondante.

En revanche, lors de la déshydratation de l'alcool la distribution des produits reste inchangée par rapport à la série non cétonique. Cette différence de comportement est peut-être attribuable à une facilité de rupture de la liaison C-OPCl_4 (déshydratation de l'alcool) plus grande que celle de la liaison C-OTs (solvolysé du tosylate).

Dans le cas de la série hydroxy- 3β diméthyl-4,4 cholestène-5 one-7 seuls des produits résultant de migration de méthyle ou d'élimination sans transposition sont observés, la proportion de produit à cycle A contracté étant nulle aussi bien dans la déshydratation de l'alcool que dans la solvolysé du tosylate.

Ce résultat met en évidence l'influence considérable du carbonyle qui est démontrée d'autre part par la cinétique de l'acétolysé: la vitesse est environ 160 fois plus faible que dans la série non cétonique.

Enfin, nous avons mis en évidence une double migration stéréospécifique d'ion hydrure lors de la déshydratation par PCl_5 de l'hydroxy- 3β diméthyl-4,4 (5α) cholestanone-7. Cette migration a été démontrée par marquage avec du deutérium.

2ème PARTIE

STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE MEERWEIN

SYNTHESE DE CETONES ARYLEES.

Chapitre I

Stéréochimie de la réaction de MEERWEIN

I - Introduction.

La réaction d'arylation de doubles liaisons par les sels d'aryldiazonium en présence de sels de cuivre, découverte en 1939 par MEERWEIN et coll. (1) a fait l'objet de nombreuses études, tant sur son mécanisme que sur ses applications synthétiques. Une oléfine $RCH=CHR'$ en solution dans l'acétone, qui est le solvant le plus souvent employé, est traitée par une solution aqueuse à pH 3 environ d'un sel d'aryldiazonium $ArN_2^+ X^-$, X étant le plus souvent Cl ou Br. On observe un important dégagement gazeux lorsqu'on ajoute une solution aqueuse de $CuCl_2$ ou de $CuCl$ et l'on recueille finalement un produit $ArRCH-CHR'X$ résultant de l'addition des éléments de ArX à la double liaison.

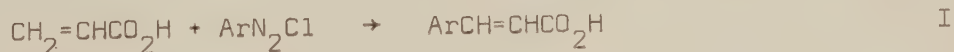
1 - Applications de la réaction.

Malgré le rendement relativement médiocre (environ 40%), les applications synthétiques de la réaction sont extrêmement nombreuses.

a - Nature de l'oléfine.

Bien que des cas d'arylation de doubles liaisons isolées aient été signalées (2), la liaison oléfinique est en général conjuguée avec des groupements électroattracteurs qui peuvent être des groupements carboxyle (1,3,4), cyano (5), aryle (6), halogéno (7), etc... Une mise au point de la réaction a été publiée par RONDESTVEDT (8).

Dans le cas des oléfines dissymétriques du type $RCH=CHR'$, l'arylation se fait en β du groupement le plus "électroattracteur". C'est ainsi que :



après élimination de HCl (9), mais que :



Dans l'équation I, le groupement Ar se fixe en β du carboxyle, alors que dans II Ar se fixe en β du groupement phényle.

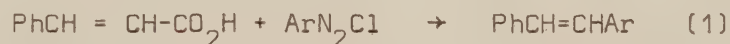
Cette différence sera discutée dans la partie consacrée au mécanisme de la réaction.

Des liaisons acétyléniques peuvent également être arylées, mais les rendements sont beaucoup plus faibles. Ainsi :



avec un rendement de 7,8%.

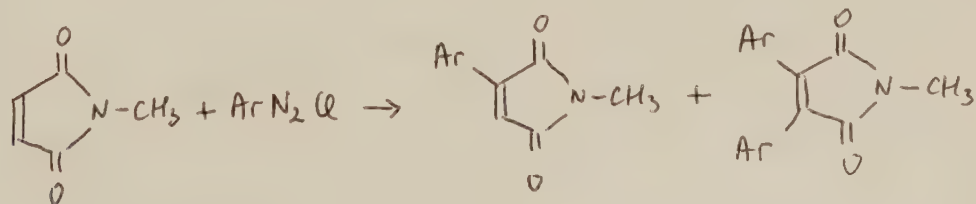
Dans certains cas, si l'arylation se fait sur un carbone portant une fonction acide carboxylique, la réaction s'accompagne de décarboxylation, la proportion de produit décarboxylé dépendant du pH du milieu (4). Ainsi :



après décarboxylation et élimination de HCl.

Il est possible d'éviter cette décarboxylation en opérant en milieu plus acide [$\text{pH} < 2$, (4)]. Ainsi, l'acide maléique peut fournir l'acide α -chloro- α' -aryl succinique si $\text{pH} < 2$ (4).

Les doubles liaisons cycliques peuvent être arylées facilement. Ainsi (10) :



après élimination de HCl.

Il est remarquable que la réaction n'ait jamais été appliquée à la série stéroïde.

b - Nature du sel de diazonium.

La variété des amines aromatiques employées est presque aussi grande que celle des oléfines. Seuls les chlorures et les bromures d'aryl diazonium ont été utilisés.

Les amines employées varient de l'aniline (4) aux naphtylamines (11).

L'influence des substituants sur le noyau aromatique est importante. Il semble qu'un groupement électroattracteur comme un halogène en para, favorise la réaction.

Un groupement méthoxy en para favorise légèrement la réaction par rapport à l'amine non substituée, moins cependant qu'un halogène ou un nitro.

Un groupement méthoxy en ortho diminue considérablement le rendement, probablement pour des raisons stériques.

2 - Mécanisme de la réaction.

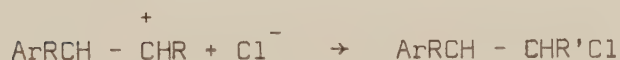
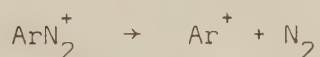
Plusieurs mécanismes essayant de rendre compte des faits observés ont été proposés.

a - Nature du catalyseur.

Le catalyseur généralement employé est CuCl_2 qui semble avoir une activité catalytique dans tous les cas examinés. Cependant, MEERWEIN (1) avait déjà observé la formation de chloroacétone qui ne peut provenir que d'une réduction de CuCl_2 par l'acétone. Cette réduction mise en évidence par KOCHI, ainsi que des mesures cinétiques faites par le même auteur (12, 13, 14), montrent que le catalyseur effectif n'est pas Cu^{II} mais Cu^{I} . En effet, le chlorure cuivreux catalyse bien la plupart des réactions, bien que MEERWEIN ne lui attribue qu'une propriété catalytique médiocre (1). Il est à remarquer cependant que CuCl_2 catalyse la réaction même dans des milieux non réducteurs : ainsi CuCl_2 catalyse la réaction dans l'acétonitrile qui ne le réduit pas (15), ou dans le DMSO (16).

b - Mécanisme ionique.

C'est le premier mécanisme proposé par MEERWEIN lui-même (1) :

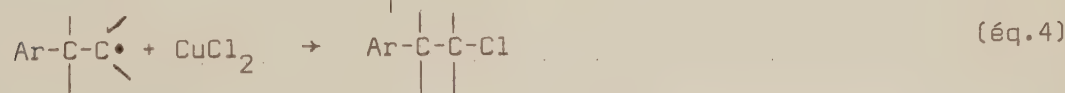
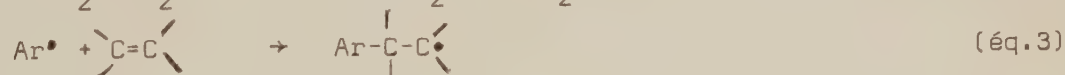
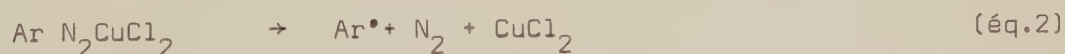
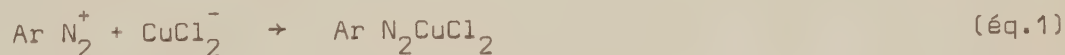


Ce mécanisme, qui présente l'avantage d'expliquer l'influence favorable des substituants électroattracteurs en para sur le sel de diazonium puisque rendant Ar^+ plus électrophile, a été vite abandonné. En effet, on ne comprend pas qu'une oléfine dans laquelle la double liaison est appauvrie en électrons par un groupement attracteur réagisse mieux qu'une oléfine non substituée. D'autre part, le sens de l'addition sur les oléfines dissymétriques ne correspond pas à celui attendu pour un mécanisme ionique.

c - Mécanisme radicalaire.

Selon KOCHI (14) la décomposition du sel de diazonium conduirait, via un complexe $\text{ArN}_2\text{CuCl}_2$ (éq. 1), aux radicaux aryles (éq. 2) qui s'additionnent à la double liaison (éq. 3).

Le nouveau radical aryl alcoyle ainsi formé évolue vers le produit par abstraction d'un atome de chlore au chlorure cuivrique (éq. 4).



Ce mécanisme permet d'expliquer le sens de l'addition. Ainsi, il est clair que le radical stable est $\text{Ar}\dot{\text{C}}\text{H}_2-\text{CHCO}_2\text{H}$ et non $\dot{\text{C}}\text{H}_2-\text{CHArCO}_2\text{H}$, mais que $\text{Ph}\dot{\text{C}}\text{H}-\text{CHArCO}_2\text{CH}_3$ est plus stable que $\text{PhCHAr}-\dot{\text{C}}\text{HCO}_2\text{CH}_3$, le noyau phényle stabilisant par résonance le radical beaucoup mieux que le groupement méthoxycarbonyle.

Le mécanisme, qui procède par attaque du radical de caractère nucléophile sur la double liaison, rend compte de l'effet favorable des substituants attracteurs sur l'oléfine.

Il est surprenant cependant de ne pas trouver dans la réaction de MEERWEIN des polymères qui devraient se former si les radicaux libres existaient.

D'autre part, des radicaux aryles engendrés de façon classique, par exemple par décomposition de peroxyde d'aryle, ne réagissent pas ou peu sur les oléfines dans des conditions de MEERWEIN (18).

d - Mécanisme par formation de complexes.

Le mécanisme radicalaire n'étant pas entièrement satisfaisant, KOELSCH et BOEKELHEIDE (17), puis RONDESTVEDT et VOGL (10) et KOCHI (12) proposèrent des mécanismes dans lesquels des complexes oléfines- Cu^{I} , dont la forme n'est pas précisée, interviennent.

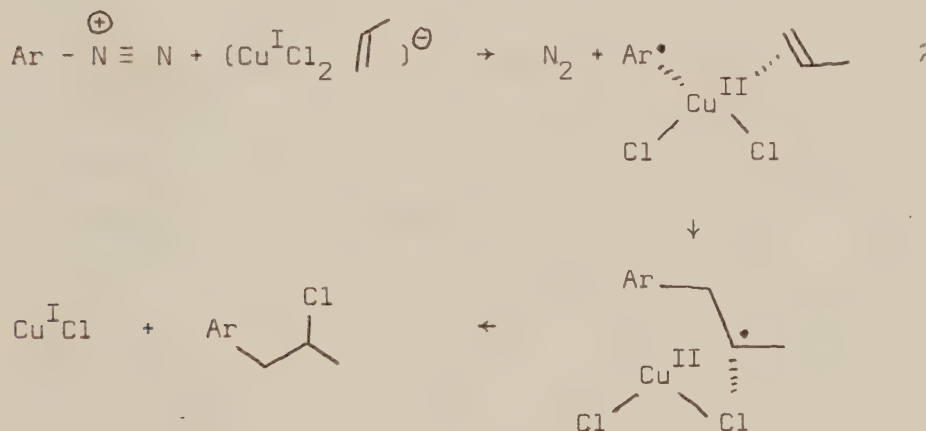
Ce n'est qu'en 1961 que SCHRAUZER (19) précisa l'idée d'un complexe intermédiaire en remarquant que le bis acrylonitrile nickel (0) réagit avec le chlorure de p-chlorophényl-diazonium en donnant avec de bons rendements le produit attendu.

Le principe de l'existence de complexes métalliques semblant dans la réaction alors établi, SCHRAUZER montra l'existence d'un complexe oléfine- Cu^{I} . En effet, CuCl et CuBr réagissent avec l'acrylonitrile pour donner un complexe isolable, l'oléfine étant liée au métal par la double liaison. Ce complexe réagit avec les sels de diazonium pour conduire aux produits attendus.

Un complexe acrylonitrile- CuCl_2 est également isolable mais l'acrylonitrile est lié au métal par sa triple liaison ce qui exclut l'intervention d'un tel complexe dans la réaction de MEERWEIN. Il semble donc se confirmer ici que le catalyseur effectif est bien Cu^{I} et non Cu^{II} .

D'autre part, SCHRAUZER a montré également que $\text{CuCl}(\text{CO}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ réagit avec le chlorure de p-chlorophényl diazonium pour conduire aux acides carboxyliques.

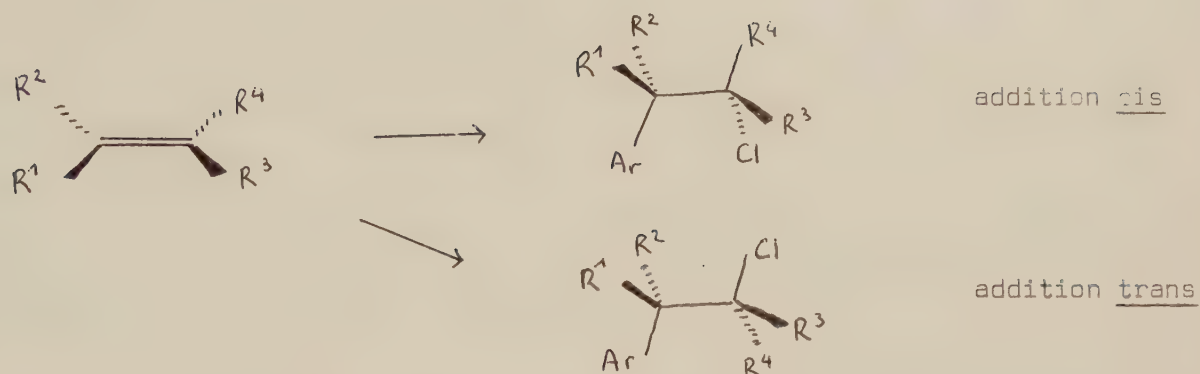
Le mécanisme a alors été formulé comme suit par SCHRAUZER :



3 - Stéréochimie de la réaction.

Si, comme nous venons de la voir, les applications synthétiques et le mécanisme de la réaction ont été beaucoup étudiés, sa stéréochimie en revanche n'a fait l'objet que de très peu d'études complètes.

Si nous considérons une oléfine $\text{R}^1\text{R}^2\text{C} = \text{CR}^3\text{R}^4$ et si R^1 est différent de R^2 et R^3 de R^4 , on peut s'attendre, lors de l'addition des éléments de ArCl sur la double liaison, à la formation de deux isomères erythro ou threo, suivant que l'addition se fait de façon cis ou trans :



MEERWEIN, en effectuant la réaction du chlorure de p-chlorophényl-diazonium sur le fumarate de méthyle, isole un seul produit caractérisé comme un chloro- α p-chlorophényl- α' succinate de méthyle par son traitement en milieu alcalin qui conduit au p-chlorophényl fumarate de méthyle. Aucune indication quant à la stéréochimie du succinate n'est donnée, et comme d'autre part le traitement en milieu alcalin du succinate peut isomériser le ^{produit} final, comme l'a montré MEERWEIN (1), il est impossible de tirer une conclusion sur la stéréochimie de l'addition.

Une étude assez complète de la stéréochimie a été publiée par VOGL et RONDESTVEDT (20) qui étudient l'action du chlorure de p-chlorophényldiazonium sur les maléate et fumarate de méthyle ou de butyle, ainsi que sur les nitriles correspondants. Après réaction, les mélanges sont soumis à un traitement par la collidine pour conduire aux p-chlorophényl maléate et fumarate de méthyle ou butyle qui ne sont pas séparés, mais dosés par spectrométrie IR. De cette étude, il ressort que l'addition n'est pas stéréospécifique, mais que l'isomère trans, c'est-à-dire le p-chlorophényl fumarate, prédomine dans les produits d'élimination et cela quel que soit l'isomère cis ou trans de départ. On peut d'abord déplorer que les isomères erythro et thréo n'aient pas été isolés directement. En effet, le traitement en milieu basique ne garantit pas contre le risque d'isomérisation des produits finaux.

D'autre part, le dosage par spectre IR peut être sujet à caution, les spectres des isomères cis et trans purs ne différant que par une seule bande.

Nous nous sommes alors proposés de reprendre ces expériences sur différents couples cis-trans d'oléfines et d'essayer de séparer les produits erythro et thréo afin de déterminer la stéréochimie de l'addition de façon non ambiguë.

II - Résultats.

L'action du chlorure de p-chlorophényldiazonium 1 a été étudiée sur les maléate et fumarate de méthyle, sur les cis et trans cinnamates de méthyle et sur les cis et trans benzylidène acétone.

1 - Série du maléate et fumarate de méthyle.

Le maléate de méthyle a été préparé par estérification de l'acide maléique selon RINKES (21). Le fumarate de méthyle a été préparé par estérification de l'acide fumarique ou par isomérisation du maléate en présence d'iode (22). La pureté des esters a été vérifiée par CCM.

a - Action du chlorure de p-chlorophényldiazonium sur le fumarate de méthyle 1.

Une solution aqueuse de chlorure de p-chlorophényldiazonium réagit en présence de CuCl_2 (20) ou de CuCl (14) sur le fumarate de méthyle en solution dans l'acétone avec dégagement d'azote.

Le produit brut de la réaction, chromatographié sur gel de silice conduit à deux esters identifiés par leurs propriétés spectrales (Tableau I) et leurs analyses à des α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinates de méthyle 3 et 4. Le produit le moins polaire et le plus abondant (72% du mélange) est identifié par son point de fusion au produit unique obtenu par MEERWEIN (1). Sa déshydratation par la γ -collidine dans le benzène conduit à un mélange de deux produits (Tableau II) identiques au p-chlorophényl maléate 5 (63%) en p-chlorophényl fumarate 6 (37%) de méthyle déjà décrits par VOGL et RONDESTVEDT (20).

Il s'agit donc de l' α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle érythro 3, la déchlorhydratation par la collidine étant une réaction essentielle-ment trans.

Le produit le plus polaire et le moins abondant (28%) du mélange est traité comme précédemment par la γ -collidine dans le benzène pour conduire à un mélange de p-chlorophényl maléate 5 (16%) et p-chlorophényl fumarate 6 (84%) de méthyle.

Il s'agit donc de l' α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle thréo 4.

On remarquera au passage qu'un calcul simple permet de prévoir que la déchlorhydratation du mélange des succinates erythro-thréo conduirait à un mélange 50-50 de p-chlorophényl maléate et fumarate de méthyle.

Cette méthode ayant été utilisée par VOGL et RONDESTVEDT (20), on explique ainsi facilement le désaccord entre leurs résultats et les nôtres.

La réaction de MEERWEIN sur le fumarate de méthyle a été également étudiée à -22°C , en présence ou en l'absence de triphénylphosphine. Les proportions relatives des isomères erythro et thréo sont inchangées, le rendement global étant cependant plus faible qu'à température ordinaire (Tableau III). De plus en présence de PPh_3 à -22°C , il se forme un nouveau produit dont la structure sera discutée plus loin (p.).

b - Action du chlorure de p-chlorophényldiazonium sur le maléate de méthyle 2.

Le maléate de méthyle traité comme précédemment conduit à un mélange de deux produits, outre le p-dichloro benzène résultant d'une réaction de SANDMEYER sur le chlorure de p-chlorophényldiazonium et le maléate de méthyle n'ayant pas réagi.

Les deux produits de réaction sont séparés par chromatographie sur gel de silice.

Le produit le moins polaire et le plus abondant (71% du mélange) est l' α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle erythro 3, identifié au produit précédemment obtenu.

Le produit le plus polaire et le moins abondant (29% du mélange) est l' α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle thréo 4 identifié au produit précédemment obtenu. La réaction sur le maléate a également été étudiée à -22°C. A cette température, il n'est pas possible de mettre en évidence le produit de MEERWEIN 3 ou 4, le maléate de méthyle de départ étant récupéré.

Si l'on ajoute, après dégagement de l'azote, à la solution à -22°C une solution de triphénylphosphine dans l'acétone à la même température, on constate une isomérisation du maléate de méthyle en fumarate, le rendement en produit de MEERWEIN étant toujours nul.

3 - Etude de l'isomérisation du maléate en fumarate.

Il était important de s'assurer que le cuivre monovalent ne pouvait pas provoquer l'isomérisation du maléate en fumarate (23).

Pour cela, on traite à température ordinaire une solution de maléate de méthyle dans l'acétone par une solution de chlorure cuivreux dans le mélange acétone-eau en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique pour solubiliser le chlorure cuivreux. On constate qu'il n'y a pas isomérisation mais que le maléate reste inchangé.

Ceci explique que dans la réaction de MEERWEIN sur le maléate, aussi bien à température ordinaire qu'à basse température, on récupère l'isomère cis inchangé en fin de réaction.

En revanche, si on ajoute à la solution de maléate en présence de chlorure cuivreux à température ordinaire une solution de triphénylphosphine dans l'acétone, on constate une isomérisation quantitative et instantanée en fumarate de méthyle. On a vérifié d'autre part que la triphénylphosphine seule n'était pas responsable de l'isomérisation.

2 - Série des cinnamates de méthyle cis et trans.

Le cinnamate de méthyle trans est préparé par estérification de l'acide cinnamique.

Le cinnamate de méthyle cis est préparé par isomérisation photochimique du cinnamate trans (24).

La pureté des esters est vérifiée par CCM.

a - Action du chlorure de p-chlorophényldiazonium sur le cinnamate de méthyle trans 7.

Le cinnamate de méthyle trans en solution dans l'acétone est traité par le chlorure de p-chlorophényldiazonium pour conduire à un produit unique avec un rendement de 25%. A ce produit, on attribue la structure d'un α -(p-chlorophényl) β -chloro dihydrocinnamate de méthyle erythro 8 à cause de ses propriétés spectrales (Tableau I) et de son identification au produit décrit par MEERWEIN (1) la stéréochimie erythro découle de sa déchlorhydratation par la γ -collidine en α -(p-chlorophényl) cinnamate de méthyle trans 9 déjà décrit par CODINGTON et MOSETTIG (25) en supposant toujours que la réaction de déchlorhydratation est trans.

b - Action du chlorure de p-chlorophényldiazonium sur le cinnamate de méthyle cis 10.

Le cinnamate de méthyle cis traité par un excès de sel de diazonium ne donne lieu à aucune réaction d'addition. Le produit de départ inchangé étant récupéré quantitativement. Comme dans le cas du maléate de méthyle on n'observe aucune isomérisation de cinnamate cis en cinnamate trans.

3 - Série des benzylidène acétone cis et trans.

La benzylidène acétone trans^x a été préparée par condensation de l'aldéhyde benzoïque sur l'acétone (26). La benzylidène acétone cis a été préparée par isomérisation photochimique de l'isomère trans (27).

La pureté des esters a été vérifiée par CCM, CPV et RMN.

^x aimablement fournie par M. AUDOUIN que je remercie.

a - Action du chlorure de p-chlorophényldiazonium sur la benzylidène acétone trans 11.

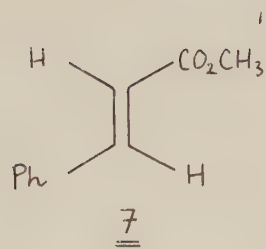
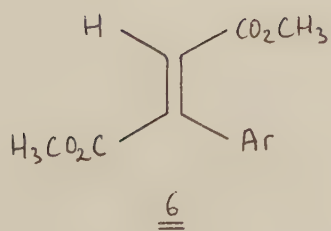
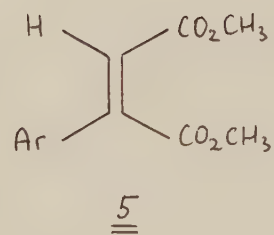
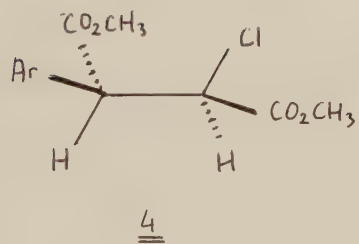
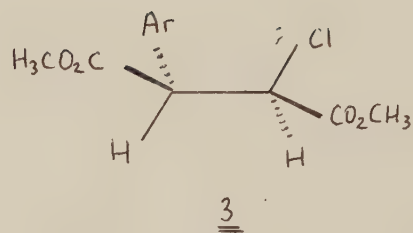
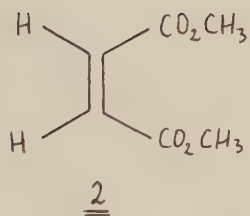
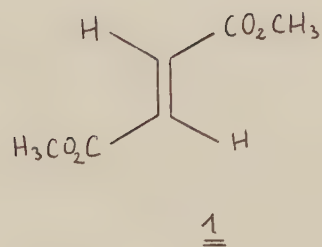
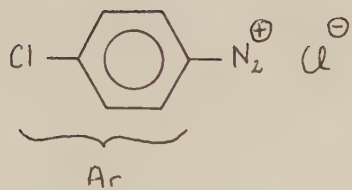
La benzylidène acétone trans 11 traitée comme précédemment par le chlorure de p-chlorophényldiazonium fournit avec un rendement de 45% un produit auquel on attribue la structure d'une phényl-1 chloro-1 (p-chlorophényl)-2 butanone-3 erythro 12 en raison de ses propriétés spectrales (Tableau I) et de sa déchlorhydratation par la pipéridine dans le benzène en phényl-1 (p-chlorophényl)-2 butène-1 one-3 cis 13 déjà décrite par L'ECUYER et OLIVIER (28) (sans stéréochimie proposée). Il est à remarquer que la même réaction, faite par L'ECUYER et OLIVIER (28) dans des conditions expérimentales légèrement différentes, conduit directement à l'énone 13. La stéréochimie cis est attribuée à l'énone 13 pour les raisons suivantes :

Le spectre UV du produit (Tableau I) présente ~~deux bandes à~~ 295 et 226nm, la bande à faible longueur d'onde étant la plus intense. Or, il ressort d'un travail de CODINGTON et MOSSETI (25), qui ont étudié les spectres UV de différents couples cis-trans de stilbènes substitués du type 14 que dans le dérivé cis la bande la plus intense est bien la bande à faible longueur d'onde, alors que dans le dérivé trans on observe l'inverse.

b - Action du chlorure de p-chlorophényldiazonium sur la benzylidène acétone cis 15.

La benzylidène acétone cis, en solution dans l'acétone, traitée par le sel de diazonium conduit à la phényl-1 chloro-1 (p-chlorophényl)-2 butanone-3 erythro 12 identique au produit obtenu lors de la réaction sur la benzylidène acétone trans, mais avec un rendement qui n'est que 12%.

Contrairement à ce qui se passe avec les maléate de méthyle et cinamate de méthyle cis, on observe ici une isomérisation importante (environ 60%) du produit de départ qui n'a pas réagi en benzylidène acétone trans 11.



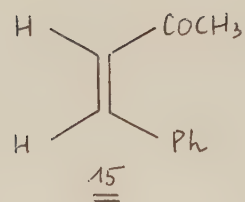
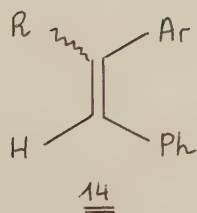
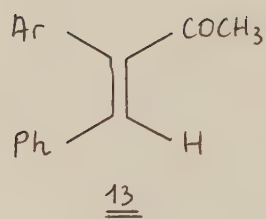
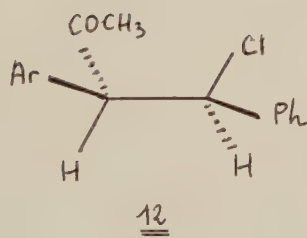
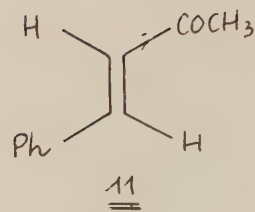
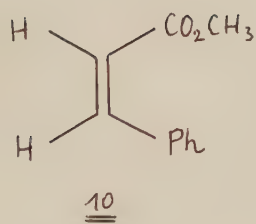
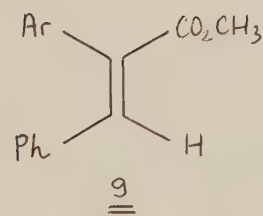
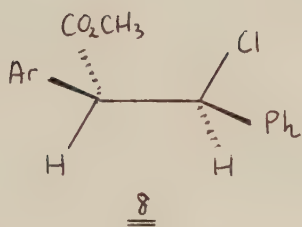


TABLEAU I

Caractéristiques spectrales des produits de MEERWEIN

Formule	IR(CCl ₄) μ en cm ⁻¹	UV, λ _{max} en nm (ε max)	RMN(CCl ₄) en millionièmes TMS réf. int.
<u>3</u>	3040 1750 1600	258(357)	4H à 7,31 (s) 2H à 4,42 (q, J=11,5Hz) 3H à 3,73 (s) 3H à 3,55 (s)
<u>4</u>	3040 1750 1740	266(261)	4H à 7,30 (s) 2H à 4,32 (q, J=11,5Hz) 3H à 3,82 (s) 3H à 3,65 (s)
<u>8</u>	3030 1745 1650	260(570)	3H à 3,68 (s) 1H à 4,04 (AB, J=11Hz) 1H à 5,25 (AB, J=11Hz) 9H à 7,00 (m)
<u>12</u>	3030 1725		3H à 2,20 (s) 1H à 4,28 (AB, J=10,5Hz) 1H à 5,38 (AB, J=10,5Hz) 9H à 7,10 (m)

TABLEAU I (suite)

Formule	IR(CCl ₄) $\bar{\nu}$ en cm ⁻¹	UV, λ max en nm (ϵ max)	RMN (CCl ₄) en millionièmes TMS réf. int.
<u>5</u>	3040		4H à 7,96 (s)
	1735		1H à 6,19 (s)
	1630		3H à 3,86 (s)
			3H à 3,74 (s)
<u>6</u>	3040		4H à 7,30 (s)
	3010		1H à 6,92 (s)
	1735		3H à 3,77 (s)
	1630		3H à 3,58 (s)
<u>9</u>	3030	224(20500)	3H à 3,69 (s)
	1715	283(14500)	9H à 7,10 (m)
	1620		1H à 7,73 (s)
<u>13</u>	3030	226(16200)	3H à 2,22 (s)
	1680	295(15500)	9H à 7,10 (m)
	1600		1H à 7,51 (s)

s : singulet, q: quadruplet, m: multiplet.

TABLEAU II

Déchlorhydratation des succinates erythro 3 et thréo 4
en maléate 5 et fumarate 6.

Formule	maléate <u>5</u>	fumarate <u>6</u>
erythro <u>3</u>	63%	37%
thréo <u>4</u>	16%	84%

TABLEAU III

Réaction de MEERWEIN sur les maléate et fumarate de méthyle.

Temp.		Rdt global	erythro <u>3</u>	thréo <u>4</u>
25°C	maléate	20	71	29
	fumarate	58	72	28
-22°C	maléate	0 : maléate inchangé		
	maléate+PPh ₃	0 : isomérisation en fumarate		
	fumarate	30	75	25

pourcentages à $\pm 4\%$.

III - Discussion.

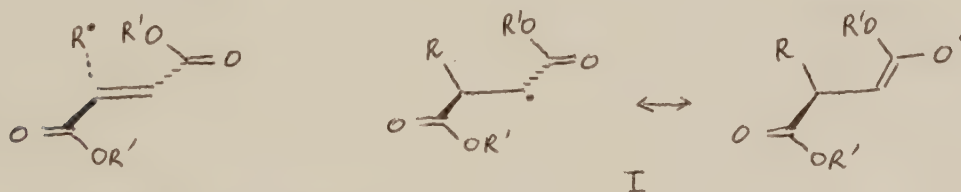
Les deux mécanismes (radicalaire et par formation de complexes du cuivre) proposés pour rendre compte de la réaction de MEERWEIN doivent se traduire sur le plan stéréochimique par les conséquences suivantes :

1 - Mécanisme radicalaire.

a - Réactivité comparée de l'oléfine cis et de l'oléfine trans.

LEWIS et MAYO (29) ont montré en étudiant la copolymérisation radicalaire du maléate et fumarate de méthyle en présence de différents monomères que l'isomère cis (maléate) réagissait dans tous les cas examinés environ 40 fois moins rapidement que l'isomère trans (fumarate).

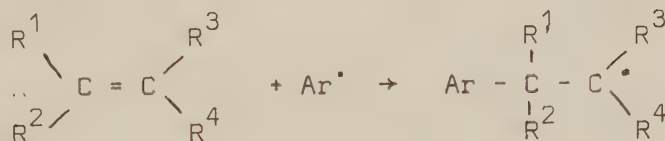
Cette observation est expliquée par les auteurs en admettant que lors de l'addition radicalaire à l'isomère trans, il existe une stabilisation de l'état de transition du type I par résonance entre le radical et les groupements méthoxycarbonyles qui doivent se trouver dans le même plan que la double liaison pour que la stabilisation par résonance puisse être invoquée.



Pour des raisons stériques, il est clair que dans l'isomère cis la configuration plane de la molécule est très difficile sinon impossible. Il en découle que dans le cas de l'isomère cis, cette stabilisation de l'intermédiaire par résonance est impossible, ce qui explique sa réactivité moindre.

b' - Séréochimie de l'addition.

L'addition du radical aryle à la double liaison fournit un nouveau radical arylalkyl :



Ce radical qui est soit plan soit pyramidal mais dont l'inversion est très rapide (30,31) est le même, que l'on parte de l'isomère cis ou de l'isomère trans. Sa réaction avec le chlorure cuivrique pour conduire au produit de MEERWEIN,

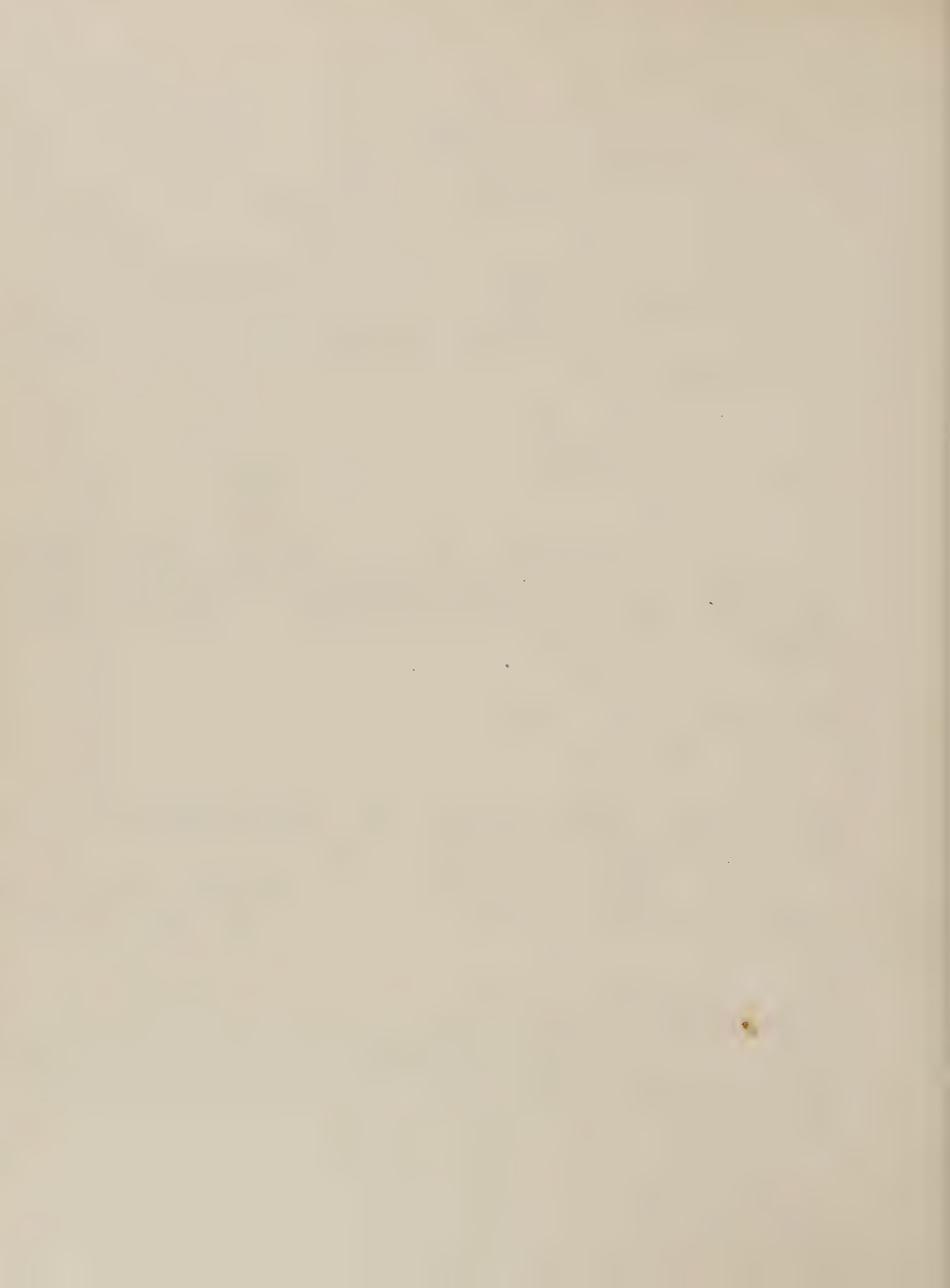


doit donc mener à la même proportion d'isomères erythro et thréo et cela indépendamment de la stéréochimie de l'oléfine de départ.

Ce résultat a notamment été observé par ASCHER et VOFSI (30) dans l'addition du tétrachlorure de carbone aux butènes-2 cis et trans, catalysée par le cuivre.

2 - Mécanisme par complexes du cuivre.

Le cuivre I, de configuration électronique d^{10} , est isoélectronique de Ni^0 et peut donc, comme ce dernier, donner lieu à une insertion oxydative dans la liaison $\text{Ar}-\text{N}_2^+$ (32) (Fig. 2).



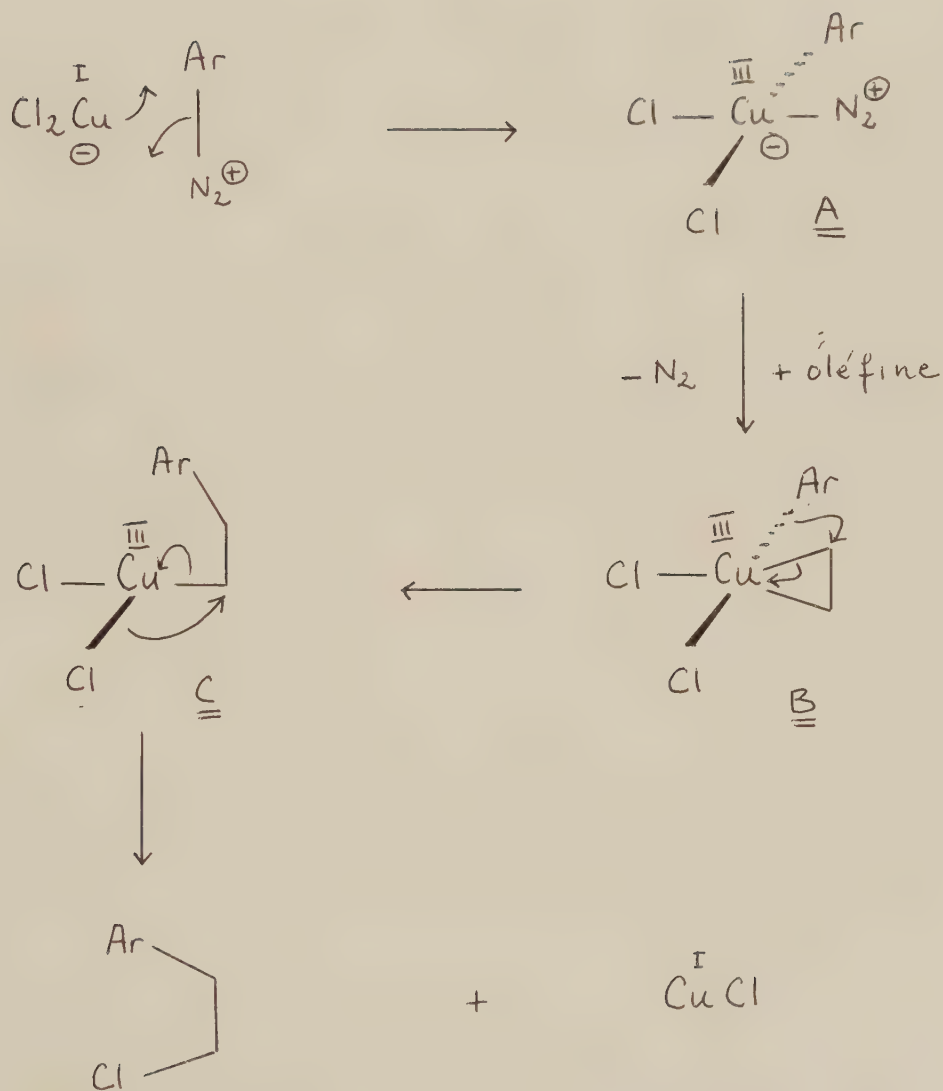


Fig. 2

Le cuivre voit alors son degré d'oxydation augmenté de deux unités: on obtient un ~~com~~plexe A dans lequel le cuivre est formellement au degré d'oxydation III.

Il faut signaler que des sels minéraux de Cu^{III} ont été isolés (33). La molécule dipolaire A perd facilement une molécule d'azote et se coordine à l'oléfine pour former un nouveau complexe B. Celui-ci subit alors une double migration cis de ligandes Cl et Ar pour mener au produit de MEERWEIN C.

a - Réactivité comparée de l'oléfine cis et de l'oléfine trans.

De nombreux exemples dans la chimie du palladium ou de l'argent (34,35) montrent que la constante d'équilibre de formation du complexe oléfine-métal est largement supérieure dans le cas d'une oléfine cis que dans le cas de l'isomère trans correspondant, ceci probablement pour des raisons stériques. Ainsi pour AgNO_3 / oléfine (34) dans l'éthylèneglycol, on observe :

<u>cis</u> - butène-2	$K_1 = 5,4 \text{ l/m}$
<u>trans</u> - butène-2	$K_1 = 1,4 \text{ l/m}$

Cette étape de coordination de l'oléfine au métal est précédant d'autre part l'étape qui détermine la vitesse (qui est peut-être la migration de ligandes) dans un schéma tel qu'il est indiqué sur la figure, il s'en suit que l'oléfine cis réagit généralement mieux que l'oléfine trans.

b - Aspect stéréochimique.

Il est aisé de se convaincre à l'aide des modèles moléculaires que l'addition des éléments de Ar-Cl à la double liaison dans un schéma indiqué sur la figure doit être stéréospécifiquement cis.

En effet, cette addition résulte d'une double migration cis de ligandes dans un complexe d sp^2 donc plan carré et le résultat global ne peut qu'être une addition cis (36).

Il est à remarquer cependant que cette addition n'est stéréospécifiquement cis que si la réaction est une migration de ligandes intramoléculaires. En revanche, si la réaction est intermoléculaire (réaction entre deux complexes du type B de la figure) on peut observer une addition trans (37).

3 - Choix entre les deux mécanismes.

L'ensemble de nos résultats expérimentaux permet d'apporter des arguments en faveur du mécanisme radicalaire plutôt que d'un mécanisme dans lequel des complexes du cuivre interviennent.

En effet, nous observons que dans les trois séries de couples cis-trans d'oléfines étudiées le rendement en produit de MÉERWEIN est plus faible dans le cas de l'oléfine cis (maléate de méthyle et benzylidène acétone cis) que dans celui de l'oléfine trans (fumarate de méthyle et ~~benzy~~lidène acétone trans), le cinnamate de méthyle cis ne donnant même lieu à aucune réaction.

De plus, lorsque les deux isomères cis et trans réagissent, la distribution des succinates isomères erythro et thréo est la même, indépendamment de la stéréochimie de l'oléfine de départ.

Ces observations semblent donc confirmer un mécanisme purement radicalaire du type de celui proposé par KOCHI (14).

Chapitre II

Réaction de SANDMEYER à basse température.

Lors de la réaction du chlorure de p-chlorophényldiazonium sur le fumarate de méthyle, nous avons observé la formation d'un produit nouveau qui ne présentait pas en IR de bande caractéristique de la fonction ester à 1735cm^{-1} .

Il ne s'agissait donc pas d'un produit de réaction sur le fumarate de méthyle.

Le même produit est obtenu avec un rendement d'environ 10% lorsqu'on décompose le sel de diazonium en présence d'acétone à -20°C (réaction de SANDMEYER).

1 - Structure du produit.

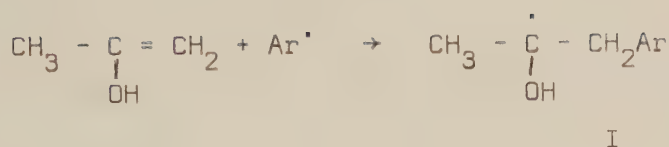
A ce produit, nous attribuons la structure d'une (p-chlorophényl)-1 (p-chlorophénylhydrozono)-1 acétone 16 en raison ~~de~~ ses propriétés spectrales (cf partie expérimentale) et de sa synthèse qui a été réalisée de la façon suivante :

l'hydrolyse alcaline du cyanure de p-chlorobenzyle 17 fournit l'acide p-chlorophénylacétique 18 (38) qui réagit avec le méthyllithium pour conduire à la p-chlorophénylacétone 19 (39). Une oxydation par le dioxyde de sélénium dans l'éthanol livre la (p-chlorophényl)-1 propane dione-1,2 20.

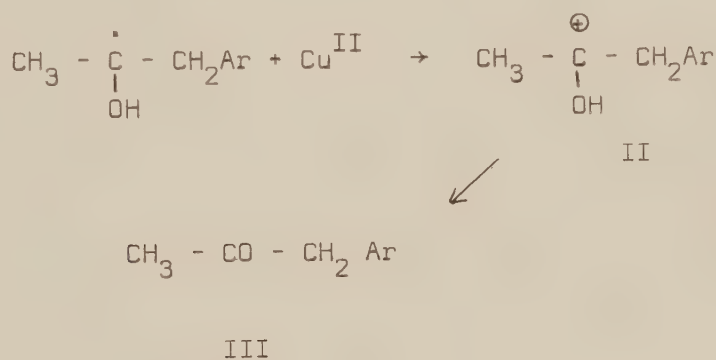
La réaction de cette dione 20 avec la p-chlorophényl hydrazine 21 préparée selon WILLGERODT (40) conduit à deux produits dont l'un est identique à la (p-chlorophényl)-1 (p-chlorophénylhydrozono)-1 cétone 16, le deuxième produit qui n'a pas été étudié étant vraisemblablement la (p-chlorophényl)-1 (p-chlorophénylhydrazono)-2 propanone-1 22.

2-Mécanisme de sa formation.

L'hydrazone 16 ne se formant qu'en présence d'acétone comme solvant, il est vraisemblable d'admettre qu'une réaction de MEERWEIN a lieu sur la forme énolisée de l'acétone pour conduire à un radical du type I stabilisé par le groupement hydroxy.

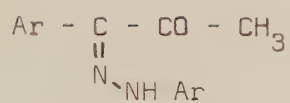
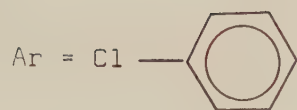


L'oxydation du radical I par le cuivre divalent conduit au carbocation II évoluant vers la p-chlorophénylacétone III.



Le groupement méthylène de la p-chlorophénylacétone est certainement assez activé pour réagir avec une molécule de chlorure de p-chlorophényldiazonium dans une réaction du type JAPP-KLINGEMAN (41), pour conduire à l'hydrazone 16.

Si le mécanisme proposé est exact, il était intéressant d'étudier la réaction de MEERWEIN sur des dérivés énoliques en espérant ainsi mettre en évidence une nouvelle synthèse de cétones α-arylées.



16



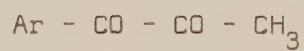
17



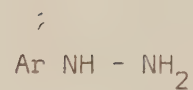
18



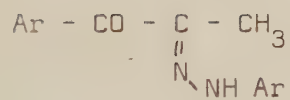
19



20



21



22

Chapitre III

Synthèse de cétones arylées

I - Introduction.

Si les réactions d'alcoylation de cétones sont nombreuses (42) et faciles à mettre en oeuvre, il n'en est pas de même de l' α -arylation des cétones.

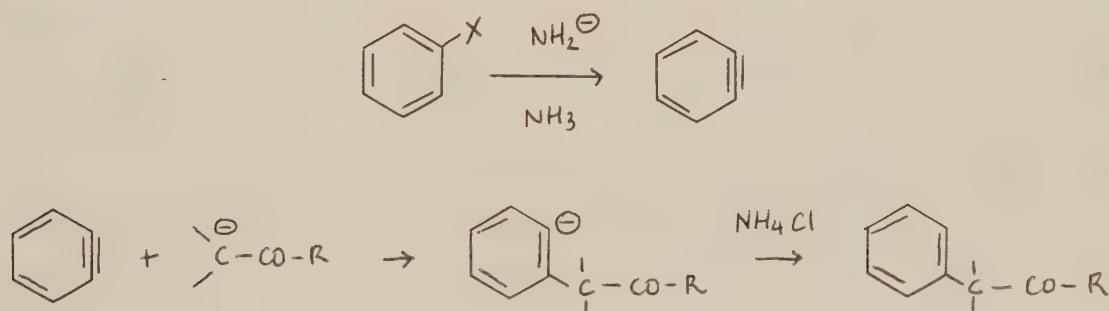
La généralisation de la réaction



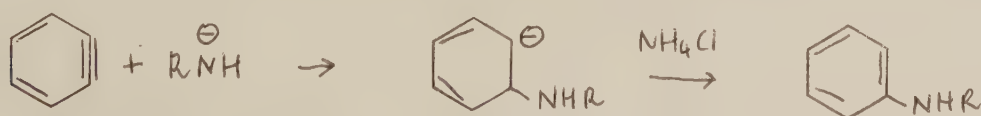
à R'=aromatique n'étant pas possible (43), différentes autres méthodes ont été proposées.

1 - Réaction de benzyne.

En traitant divers dérivés halogénés du benzène par l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide LEAKE et LEVINE (43) engendrent le benzyne qui peut ensuite réagir sur l'énolate d'une cétone pour conduire à la cétone α -arylée correspondante :

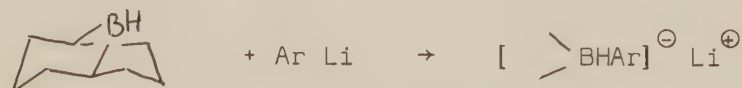


Les rendements sont variables (25 à 60%), les produits secondaires étant l'aniline et la diphenylamine résultant de la réaction du benzyne respectivement avec l'ion amidure et avec l'anion de l'aniline.

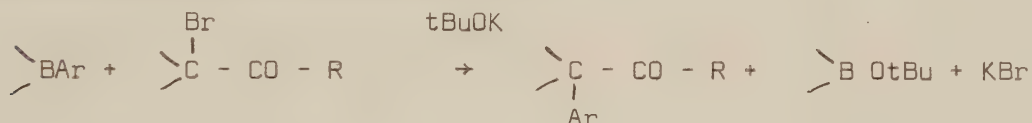


2 - Réaction des B-aryl boranes.

BROWN et ROGIC (44) ont montré que le bora-9 bicyclo (3,3,1) nonane réagissait avec les aryllithium pour conduire aux B-aryl bora-9 bicyclo (3,3,1) boranes :



Le B-arylborane ainsi obtenu peut ensuite réagir avec une α -bromo-cétone en présence d'une base forte (tertiobutylate de potassium) pour conduire à la cétone α -arylée correspondante :



La réaction est également applicable aux α -bromoesters qui fournissent les aryl esters.

Les rendements en cétone arylée sont en général excellents. On peut remarquer toutefois que la réaction demande la préparation d'un B-arylborane intermédiaire et qu'elle nécessite des précautions expérimentales assez grandes (absence d'oxygène et de toute trace d'humidité, le B-aryl borane étant très instable).

3 - Réaction des sels d'arylpalladium.

La réaction d'un sel arylmercurique avec un sel de palladium II conduit à un chlorure d'arylpalladium II intermédiaire (45) mais non isolable. Ainsi, par exemple :

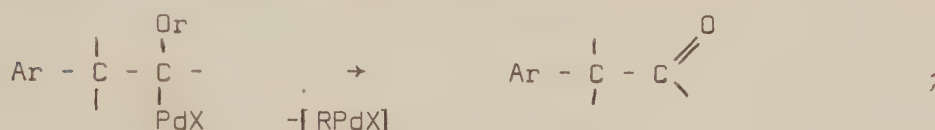


Le sel d'aryl palladium intermédiaire peut ensuite réagir avec les dérivés énoliques (acétates, éthers) pour conduire à une α -aryl cétone.

Le mécanisme proposé par HECK (46) est le suivant :



Une élimination de $[\text{RPdX}]$ conduit alors à la cétone α -arylée :



On peut également envisager l'élimination de $[\text{HPdX}]$ conduisant au dérivé énolique α -arylé :



Les rendements obtenus par HECK sont variables, des produits secondaires provenant d'une arylation ultérieure se formant.

II - Résultats.

1 - Préparation des dérivés énoliques.

Les acétates d'énol ont été préparés de façon classique: la méthode A consiste en l'action de l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium sur la cétone.

La méthode B consiste en l'action de l'acétate d'isopropényle en présence d'acide sulfurique sur la cétone.

Le Tableau I indique les différents acétates d'énol préparés.

Le méthoxy-1 cyclohexène a été préparé selon WIELAND et GARBSCH (53).

Lorsqu'une isomérisie cis-trans est possible autour de la double liaison énolique, on n'a pas cherché à séparer les deux isomères.

2 - Arylation des dérivés énoliques.

Les acétates d'énol en solution dans l'acétone sont traités par une solution aqueuse de chlorure de p-chlorophényldiazonium en excès (en général 4 équivalents) en présence de chlorure cuivreux, comme pour la réaction de MEERWEIN classique.

Les résultats obtenus avec les rendements en cétones arylées sont rassemblés dans le Tableau II.

La structure des cétones nouvellement préparées est établie de la façon suivante :

a - phényl-1 (p-chlorophényl)-4 butène-1 one-3 trans 45

La structure découle des propriétés spectrales (Tableau III), en particulier du spectre de RMN qui montre un groupement méthylène singulet et deux protons oléfiniques dans un système AB, la constante de couplage étant caractéristique d'une configuration trans.

De plus, l'hydrogénation catalytique de l'énone 45 livre la cétone 53 dont les propriétés spectrales sont également rapportées dans le Tableau III.

b - phényl-1 chloro-1 di(p-chlorophényl)-2,4 butanone-3 46

Le spectre de RMN du produit (Tableau III) montre la présence de 13 protons aromatiques, d'un méthylène singulet et d'un système AB de deux protons déblindés : la seule structure compatible avec ces données et les spectres IR et UV qui montrent que la cétone est saturée est la structure 46.

c - {p-chlorophényl)-1 méthyl-4 pentène-3 one-2 49

Le spectre de RMN (Tableau III) montre la présence de deux groupements méthyle sur double liaison sous forme de doublets et d'un proton oléfinique ~~sept~~doublet.

De plus le groupement méthylène et la présence de 4 hydrogènes aromatiques imposent une structure du type 49, confirmée par le spectre IR caractéristique d'une cétone α - β éthylénique.

d - (p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentène-2 one-4 trans 47

Le spectre IR (Tableau III) est caractéristique d'une cétone α - β éthylénique. En RMN un méthyle singulet à 2,10ppm impose la séquence CO-CH₃. La présence d'un méthyle doublet sur double liaison et d'un proton oléfinique quadruplet, ainsi que d'un groupement méthylène singulet sont en accord avec la structure 47.

La configuration autour de ~~la~~ double liaison est discutée plus loin. L'hydrogénation catalytique de l'énone 47 fournit la cétone saturée 54 dont les propriétés spectrales (Tableau III) sont en accord avec la structure.

e - (p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentène-2 one-4 cis 48

La structure de ce produit découle de ses caractéristiques spectrales (Tableau III) qui rassemblent fortement à celle de l'énone trans 47. Le fait que les énonés 47 et 48 sont des isomères cis-trans découle de leur hydrogénation catalytique qui fournit la même cétone saturée 54.

L'attribution des configurations cis et trans aux énonés 48 et 47 est faite d'après les spectres de RMN (Tableau IV) qui montrent clairement que dans 47 le méthyle sur double liaison se trouve dans le cône de déblindage du carbonyle (58) alors que dans 48, c'est le groupement méthylène benzylique qui occupe cette position: il en ressort clairement que 47 est l'isomère trans alors que 48 est l'isomère cis.

f - (p-chlorophényl)-6β cholestène-4 one-3.

Le spectre IR est caractéristique d'une cétone α-β éthylénique. Le spectre RMN montre la présence d'un proton oléfinique et d'un proton géminé à un groupement aryle. La largeur à mi-hauteur de ce proton benzylique lui impose une configuration 6α (59). Il en découle que le groupement p-chlorophényle est en 6β.

g - benzoyloxy-17β (p-chlorophényl)-11α des-A estrène-9 (10) one-5 51.

Le spectre IR révèle la présence d'une cétone α-β éthylénique (Tableau III) en plus du groupement benzoyloxy.

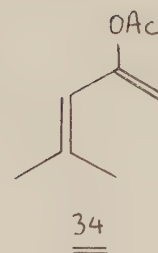
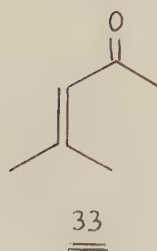
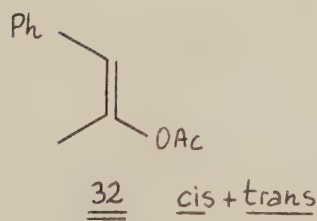
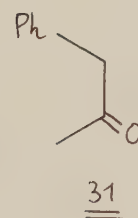
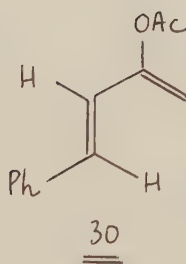
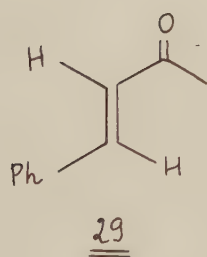
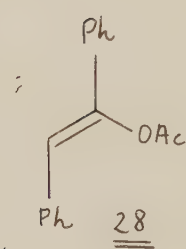
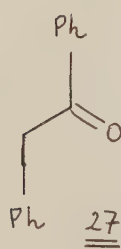
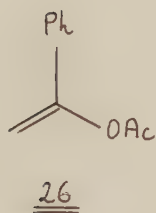
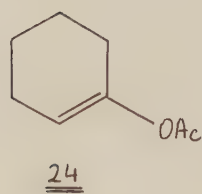
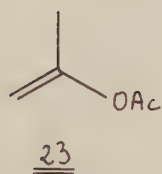
En RMN, on observe, en plus du proton géminé au benzoyloxy, un proton oléfinique, 9 protons aromatiques et un proton benzylique dont la largeur à mi-hauteur est en accord avec une configuration 11β, le groupement p-chlorophényl étant donc 11α.

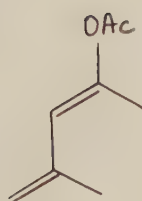
h - benzoyloxy-17 β (p-chlorophényl)-11 des-A estrène-9(11) one-5 52.

L'absence de proton oléfinique en RMN et la présence de deux protons déblindés sous forme de système AB (Tableau III) impose une structure du type 52.

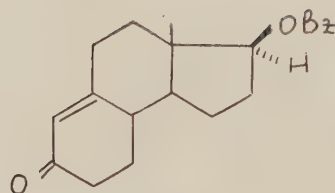
La bande unique en IR à 1720cm^{-1} laisse supposer que les bandes correspondant aux carbonyles du benzoate et de la cétone en C-5 se recouvrent mutuellement.

La structure 52, probable, ne nous semble pas établi définitivement.

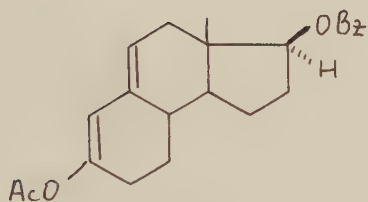




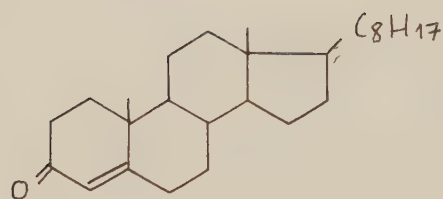
35



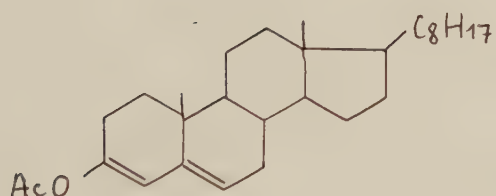
36



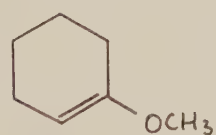
37



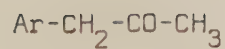
38



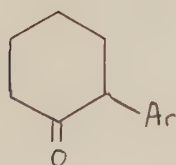
39



40



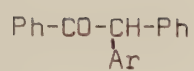
41



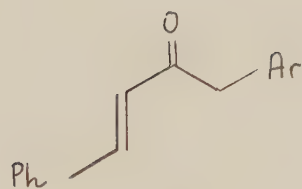
42



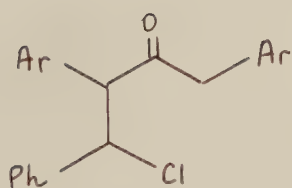
43



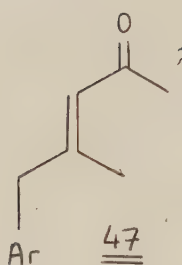
44



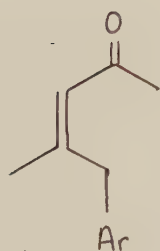
45



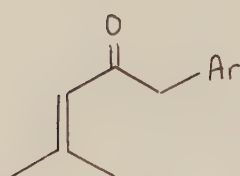
46



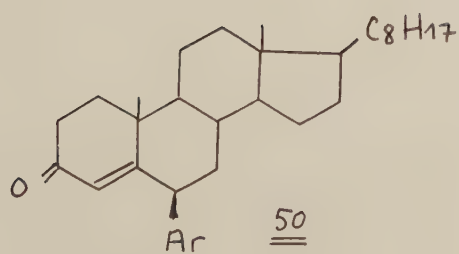
47



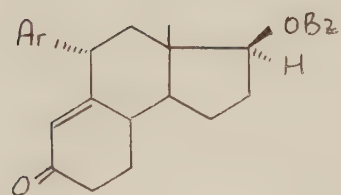
48



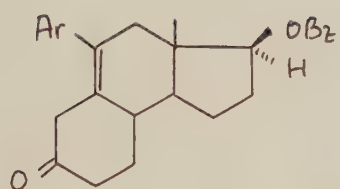
49



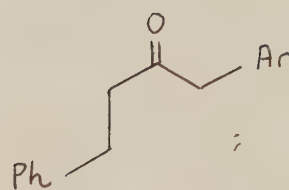
50



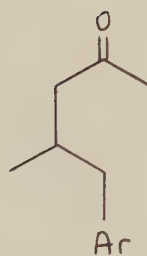
51



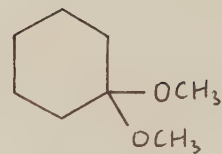
52



53



54



55

TABLEAU I

Acétates d'énol.

Cétone	Acétate d'énol	méthode	Réf.
Acétone	<u>23</u>	commercial	
Cyclohexanone	<u>24</u>	A	47
<u>25</u>	<u>26</u>	B	48
<u>27</u>	<u>28</u>	A	49
<u>29</u>	<u>30</u>	B	
<u>31</u>	<u>32</u>	A	
<u>33</u>	<u>34</u> + <u>35</u>	A ou B	50
<u>36</u>	<u>37</u>	B	51
<u>38</u>	<u>39</u>	A	52

TABLEAU II

Dérivé énolique	cétone arylée	Réf.	Rendement en %
<u>23</u>	<u>41</u>	39	10 (excès de sel de diazo) 40 (excès d'acétate d'énol)
<u>24</u>	<u>42</u>	54	10
<u>40</u>	<u>42</u>		20
<u>26</u>	<u>43</u>	55	53
<u>28</u>	<u>44</u>	56	36
<u>30</u>	<u>45</u>		45 (2,5 eq. de sel de diazo)
<u>30</u>	<u>45</u> + <u>46</u>		35 (5 eq. de sel de diazo) 20
<u>34</u> + <u>35</u>	<u>47</u> + <u>48</u> + <u>49</u>		15 38 14
<u>39</u>	<u>50</u>		63
<u>37</u>	<u>51</u> + <u>52</u>		25 22

TABLEAU III

Formule	IR (CCl ₄) - ν en cm ⁻¹	RMN (CCl ₄) en millionièmes TMS réf. int.
<u>42</u>	3020 1715	4H à 7,10 (m) 1H à 3,45 (q, J ₁ =5Hz), J ₂ =11Hz)
<u>43</u>	1690	9H entre 7,00 et 8,00 (signal complexe) 2H à 4,15 (s)
<u>44</u>	3030 1690	14H entre 7,21 et 8,10 (signal complexe) 1H à 6,01 (s)
<u>45</u>	3030 1685 1605	2H à 3,80 (s) 1H à 6,60 (AB, J=16Hz) 1H à 7,50 (AB, J=16Hz) 9H à 7,20 (m)
<u>46</u>	3030 1720	2H à 3,85 (s) 1H à 4,45 (AB, J=10,5Hz) 1H à 5,46 (AB, J=10,5Hz) 13H à 7,10 (m)
<u>53</u>	3030 1715	4H à 2,72 (s élargi) 2H à 3,48 (s) 9H à 7,05 (m)

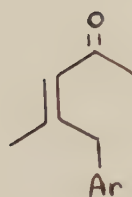
TABLEAU III (suite)

Formule	IR (CCl ₄) $\bar{\nu}$ en cm ⁻¹	RMN (CCl ₄) en millionièmes TMS réf. int.
<u>49</u>	3030 1690 1620	3H à 1,83 (d, J=1,3Hz) 3H à 2,10 (d, J=1,3Hz) 2H à 3,55 (s) 1H à 6,20 (septuplet, J=1,3Hz) 4H à 7,16 (m)
<u>48</u>	1695 1620	3H à 1,75 (d, J=1,3Hz) 3H à 2,15 (s) 2H à 3,88 (s) 1H à 6,10 (s élargi, $\Gamma=4\text{Hz}$) 4H à 7,18 (s)
<u>47</u>	3040 1695 1620	3H à 2,04 (d, J=1,3Hz) 3H à 2,10 (s) 2H à 3,38 (s) 1H à 6,05 (q, J=1,3Hz) 4H à 7,20 (m)
<u>54</u>	3050 1715	3H à 0,83 (d, J=6Hz) 3H à 1,98 (s) 4H à 7,00 (m)
<u>50</u>	1680 1610	4H à 7,28 (s) 1H à 5,91 (s) 1H à 3,65 (s élargi, $\Gamma=9\text{Hz}$)

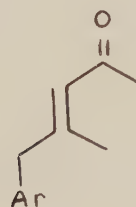
TABLEAU III (suite)

Formule	IR (CCl ₄) $\bar{\nu}$ en cm ⁻¹	RMN (CCl ₄) en millionièmes TMS réf. int.
<u>51</u>	1720 1675	3H à 1,13 (s) 1H à 3,51 (s élargi, $\Gamma=20\text{Hz}$) 1H à 4,82 (t élargi, $J=8\text{Hz}$) 1H à 4,98 (s élargi) 9H entre 6,70 et 8,00 (signal complexe)
<u>52</u>	1720	3H à 1,05 (s) 1H à 4,91 (t élargi, $J=8\text{Hz}$) 1H à 5,88 (AB, $J=10\text{Hz}$) 1H à 6,30 (AB, $J=10\text{Hz}$) 9H entre 6,50 et 8,00 (signal complexe)

TABLEAU IV



48



47

δ en ppm	COCH ₃	CH ₃	Ar-CH ₂ -
<u>47</u>	2,10	2,04	3,38
<u>48</u>	2,15	1,75	3,88

III - Discussion.

La réaction d'arylation des cétones que nous proposons semble être générale.

1 - Rendements.

Les rendements observés sont variables (10 à 67%) dépendant essentiellement de la nature du substrat.

Dans le cas d'une cétone aliphatique saturée (acétone ou cyclohexanone) les rendements sont faibles (10%).

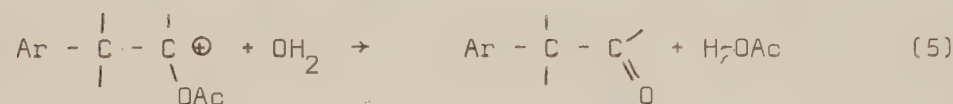
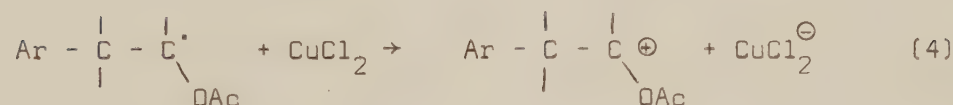
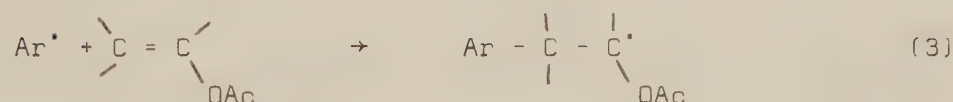
L'introduction d'une double liaison conjuguée à l'énol provoque une augmentation considérable du rendement (cas de l'oxyde de mésityle 33 ou de la cholestène-4 one-3 38 où le rendement est de 65%).

De même, l'introduction d'un groupement phényle en α - de la double liaison érolique a un effet favorable sur le rendement (cas de l'acétophénone 25, de la désoxybenzoïne 27 et de la benzylidène acétone 29).

La réaction semble être sensible à l'encombrement stérique au niveau du carbone qui doit porter le groupement aryle introduit : le rendement qui est de 53% dans le cas de l'acétophénone 25 passe à 36% dans le cas de la désoxybenzoïne où, dans la cétone arylée, la (p-chlorophényl) désoxybenzoïne 44 un même carbone doit porter deux groupements aryle. De même, alors que dans le cas de l'acétate d'isopropényle 23 le rendement est de 10%, il est nul dans le cas de la benzylméthyl cétone 31 où le carbone à substituer dans l'acétate d'énol 29 est déjà porteur d'un groupement phényle.

2 - Aspects mécanistiques.

Il est probable que le mécanisme radicalaire proposé par KOCHI (14) pour la réaction de MEERWEIN est applicable dans notre cas :

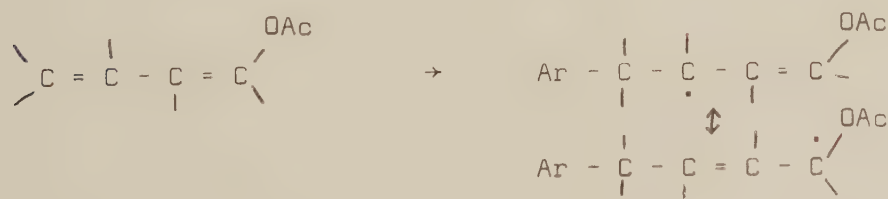


Les équations (1) et (2) sont identiques à celles proposées par KOCHI (14) pour la réaction de MEERWEIN.

L'équation (3) montre que l'attaque du radical aryle sur la double liaison érolque conduit à un radical stabilisé par le groupement acétoxye.

Cette étape permet d'expliquer l'augmentation du rendement observé lorsque la double liaison érolque du substrat est conjuguée à un groupement phényle ou à une double liaison, le radical formé dans l'équation (3) étant alors benzylique ou allylique.

Il est à noter que dans le cas des acétates de diénol seule l'addition de Ar[•] en γ, qui forme effectivement un radical allylique est observée:



Le radical formé est à la fois stabilisé par le groupement acétoxyle et par la double liaison.

Les équations (4) et (5) permettent d'expliquer l'évolution du radical vers la cétone arylée.

On peut remarquer que bien que dans ce travail le seul sel de diazonium employé soit le chlorure de p-chlorophényldiazonium, la réaction s'applique en principe à toute amine aromatique diazotable, ce qui n'est peut-être pas le cas des autres méthodes d'arylation (43,44).

De plus, la réaction se fait en milieu essentiellement neutre, alors que les arylations par benzyles (43) ou par B-arylboranes (44) demandent des milieux fortement basiques.

IV - Conclusion.

Dans cette partie, nous avons montré en étudiant la stéréochimie de la réaction de MEERWEIN sur trois couples cis-trans d'oléfines que le mécanisme radicalaire de KOCHI (14) était en accord avec les faits expérimentaux observés.

En particulier, un tel mécanisme permet d'expliquer la différence de réactivité observée entre l'oléfine cis et l'oléfine trans, ainsi que la non-stéréospécificité de la réaction au niveau des substrats (les deux isomères cis et trans fournissent le même mélange de produits d'addition erythro et thréo).

Nous avons également proposé une variante de la réaction de MEERWEIN qui permet par action des sels de diazonium sur les acétates d'énol ou de diénol de préparer facilement des cétones α ou γ arylées. Les rendements obtenus sont cependant assez moyens et dépendent du substrat.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales

Les points de fusion ont été déterminés au microscope à platine chauffante. Les spectres UV ont été enregistrés sur spectrophotomètres Beckman DK 2A ou Beckman DB, les spectres IR sur spectrophotomètres Beckman IR 10 ou Perkin-Elmer 457, les spectres RMN sur spectromètres Varian A 60 ou Jéol H 60.

Les fréquences IR sont données en cm^{-1} .

Les longueurs d'onde UV sont données en nanomètres, le coefficient d'extinction moléculaire figurant entre parenthèses. Les positions des signaux en RMN sont exprimées en millionièmes à partir du TMS, référence interne. Les constantes de couplage (J) et les largeurs à mi-hauteur (Γ) sont exprimées en hertz. Les microanalyses ont été effectuées soit par le Service Central de Microanalyse du CNRS, soit par Service de Microanalyse du Laboratoire de Chimie organique.

Identification

Par "identifié à un échantillon authentique" il faut comprendre :

- identité des Rf en chromatographie sur couche mince,
- spectres IR superposables,
- même point de fusion,
- point de fusion de mélange non abaissé.

De plus l'identité des spectres RMN a souvent été vérifiée.

Traitement habituel

Par ce terme nous entendons:

Extraction après dilution à l'eau, par un solvant organique (éther en général), lavage de la phase organique à l'eau et éventuellement par une solution saturée de NaCl, séchage de la phase organique sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant sous vide.

La technique de chromatographie sur couche mince (CCM) a été utilisée systématiquement, soit pour vérifier la pureté des produits, soit pour suivre l'évolution des réactions.

La silice utilisée pour la CCM est le "Kieselguhr G nach Stahl" de Merck, pour la chromatographie sur colonne le "Kieselguhr 0,05-0,20mm" de Merck.

Préparation de la solution aqueuse de chlorure de p-chlorophényldiazonium.

A une solution de p-chloraniline (1 équivalent) dans le mélange eau (quantité indiquée dans chaque cas) - acide chlorhydrique 12N (3 équivalents) on ajoute une solution aqueuse concentrée de nitrite de sodium jusqu'à réaction positive au papier iodo-amidoné en maintenant la température inférieure à 5°C, puis une solution aqueuse saturée d'acétate de sodium pour amener le pH à 3.

Catalyseur.

C'est une solution de chlorure cuivreux sec, PROLABO (5g) dans le mélange acétone (160ml) - eau (80ml) additionnée d'acide chlorhydrique 12N jusqu'à dissolution du chlorure cuivreux (environ 4ml) et dégazée à l'azote.

Cette solution est appelée par la suite "catalyseur standard".

Mode opératoire général.

A une solution du substrat organique dans l'acétone, dégazée à l'azote, on ajoute la solution aqueuse de sel de diazonium, puis le "catalyseur standard".

On agite jusqu'à la fin du dégagement gazeux, puis encore une heure, évapore l'acétone et après traitement habituel chromatographie le produit brut sur colonne de silice (100 fois le poids du produit brut).

L'éther de pétrole élue le p-dichlorobenzène, puis des mélanges éther de pétrole-éther (cf chaque cas particulier) éluent les produits de la réaction.

Première partie : stéréochimie de la
réaction de MEERWEIN

Réaction avec le fumarate de méthyle.

a - à température ordinaire.

Le fumarate de méthyle (6g, 200ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (8g p-chloroaniline, 60ml d'eau) en présence du catalyseur standard (50ml).

Le produit brut de la réaction est soumis à un entraînement à la vapeur afin d'éliminer le fumarate de méthyle (1,05g) qui n'a pas réagi. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (300g).

Le mélange éther de pétrole-éther 96-4 élue le

α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle erythro 3

(5,044g) que l'on recristallise dans l'éther de pétrole.

F = 78-79°C (Litt. (1) : F=79°C)

IR (CCl₄) : 3040, 1750 et 1600

UV (cyclohexane) : 258 (357) structure fine

RMN (CCl₄) : 4H à 7,31 (s)

2H à 4,42 (q, J=11,5Hz)

3H à 3,73 (s)

3H à 3,55 (s)

Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue le

α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle thréo 4

(2,175g) que l'on recristallise dans l'éther de pétrole

F = 67-68°C

Analyse $C_{12}H_{12}O_4Cl_2$	Calc. %	C 49,48	H 4,15	Cl 24,39
	Tr. %	49,55	4,04	24,68

IR(CCl_4) : 3040, 1750 et 1740

UV (cyclohexanne) : ~~266~~ (261) structure finé

RMN (CCl_4) : 4H à 7,30 (s)

2H à 4,32 (q, J=11,5Hz)

3H à 3,82 (s)

3H à 3,65 (s)

b - à -22°C

Le fumarate de méthyle (1,5g, 125ml d'acétone) maintenu à -22°C est traité par le sel de diazonium (2g p-chloraniline, 40ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml). Par entraînement à la vapeur du produit brut on élimine le fumarate de méthyle qui n'a pas réagi. Le résidu est chromatographié sur gel de silice.

Le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue le

α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle erythro 3

(768mg) et le

α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle thréo 4

(350mg) que l'on recristallise dans l'éther de pétrole et l'identifie aux échantillons authentiques.

c - à -22°C en présence de PPh_3 .

Le fumarate de méthyle (750mg, 60ml d'acétone) maintenu à -22°C est traité par le sel de diazonium (1g p-chloraniline, 20ml d'eau) puis par le catalyseur standard (40ml). A la solution rouge obtenue après dégagement de l'azote on ajoute, en maintenant toujours la température à -22°C , une solution de triphénylphosphine (6,5g) dans l'acétone (50ml). La solution se décolore pendant que précipite $\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3$. On laisse revenir à température ordinaire et filtre $\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3$ que l'on identifie par son point de décomposition, $F_{\text{dec.}} = 187^{\circ}\text{C}$. Le filtrat est traité de la façon habituelle et après entraînement à la vapeur est chromatographié sur gel de silice.

Le mélange éther de pétrole-éther 97-3 élue la triphénylphosphine en excès.

Le mélange éther de pétrole-éther 94-6 élue le

α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle erythro 3 (315mg)

que l'on identifie à un échantillon authentique.

Le mélange éther de pétrole-éther 93-7 élue la

p-chlorophénylhydrazono)-1 (p-chlorophényl)-1 acétone 16 (112mg)

que l'on recristallise dans le méthanol.

$F = 136-137^{\circ}\text{C}$

Analyse $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{Cl}_2$

Calc. %	C 58,65	H 3,94	Cl 23,08	N 9,12
Tr.	58,18	4,13	23,03	9,09

IR (CCl_4) : 3320, 3030 et 1680

UV (EtOH) : 349 (12000)

RMN (CCl_4) : 3H à 2,58 (s)

8H entre 6,90 et 7,60 (signal complexe)

1H à 8,13 (s élargi)

Le même mélange élue enfin le

α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle thréo 4 (105mg)

que l'on identifie à un échantillon authentique.

Réaction avec le maléate de méthyle.

a - à température ordinaire.

Le maléate de méthyle (3g, 100ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (4g p-chloraniline, 30ml d'eau) en présence du catalyseur standard (50ml).

Le produit brut de la réaction est traité comme dans le cas du fumarate de méthyle.

Le mélange éther de pétrole-éther 96-4 élue le

α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle erythro 3 (800mg)

que l'on identifie à un échantillon authentique.

Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue le

α -chloro α' -(p-chlorophényl) succinate de méthyle thréo 4 (330mg) que l'on identifie à un échantillon authentique.

Le mélange éther de pétrole-éther 85-15 élue finalement le maléate de méthyle qui n'a pas réagi. (1,05g).

b - à -22°C.

Le maléate de méthyle (1g, 60ml d'acétone) maintenu à -22°C est traité par le sel de diazonium (2g p-chloraniline, 40ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml). Après traitement de la façon habituelle, on récupère le maléate de méthyle (900mg) qui n'a pas réagi, en plus de produits huileux qui n'ont pas été identifiés.

c - à -22°C en présence de PPh_3 .

Le maléate de méthyle (750mg) est traité dans des conditions rigoureusement identiques à celles employées pour le fumarate à -22°C en présence de PPh_3 (vide supra)

Le produit brut de la réaction est chromatographié sur gel de silice. Le mélange éther de pétrole-éther 97-3 élue la triphénylphosphine en excès puis des huiles (70mg) qui n'ont pas été identifiés.

Le mélange éther de pétrole-éther 93-7 élue le fumarate de méthyle (360mg) identifié à un échantillon authentique.

Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue la

(p-chlorophényl)-1 (p-chlorophénylhydrazono)-1 acétone 16 (130mg)

que l'on identifie à un échantillon authentique.

Le mélange éther de pétrole-éther 75-25 élue enfin le maléate de méthyle (100mg) qui n'a pas réagi.

p-chlorophényl maléate 5 et fumarate 6 de méthyle.

a - Une solution du diester erythro 3 (2g) dans le mélange benzène (40ml)- γ collidine (8ml) est chauffée à reflux pendant 24h.

Le produit brut isolé de la façon habituelle est chromatographié sur gel de silice (120g).

Le mélange éther de pétrole-éther 84-16 élue le

p-chlorophényl fumarate de méthyle 6 (700mg) qui est une huile.

$$n_D^{27} = 1,5415 \text{ (Litt. (20) : } n_D^{24} = 1,5430)$$

IR (CCl_4) : 3040, 3010, 1735 et 1630

RMN (CCl_4) : 4H à 7,30 (s)

1H à 6,92 (s)

3H à 3,77 (s)

3H à 3,58 (s)

Le mélange éther de pétrole-éther 82-18 élue le

p-chlorophényl maléate de méthyle 5 (1,2g) que l'on recristallise dans le pentane.

F = 59-60°C (Litt. (20) : F = 55-57°C)

IR (CCl_4) : 3040, 1735 et 1630

RMN (CCl_4) : 4H à 7,36 (s)

1H à 6,19 (s)

3H à 3,86 (s)

3H à 3,74 (s)

b - le diester thréo 4 (1,6g) est traité de la même façon et fournit le

p-chlorophényl fumarate de méthyle 6 (1,15g) et le

p-chlorophényl maléate de méthyle 5 (250mg) qui sont identifiés aux échantillons authentiques.

Isomérisation du maléate de méthyle.

A une solution de maléate de méthyle (500mg) dans l'acétone (20ml) on ajoute le catalyseur standard (25ml) puis on ajoute une solution aqueuse saturée d'acétate de sodium pour amener le pH à 3 et laisse reposer pendant 48h.

On prélève la moitié de la solution et extrait de la façon habituelle: on récupère ainsi le maléate de méthyle (230mg) inchangé.

A l'autre moitié de la solution, on ajoute une solution de PPh_3 (3g) dans l'acétone (20ml). Après filtration de $\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3$ qui a précipité on extrait de la façon habituelle et récupère le fumarate de méthyle (200mg) que l'on identifie à un échantillon authentique.

Essai d'isomérisation du maléate de méthyle par PPh_3 .

A une solution de maléate de méthyle (500mg) dans l'acétone (20ml) on ajoute une solution de triphénylphosphine (6g) dans l'acétone (40ml) et laisse reposer pendant 24h.

Après extraction de la façon habituelle, on filtre le produit brut sur colonne de silice (100g).

Le mélange éther de pétrole-éther 97-3 élue la triphényl phosphine (5,9g).

Le mélange éther de pétrole-éther 75-25 élue le maléate de méthyle (480mg) inchangé.

Réaction avec le cinnamate de méthyle trans 7

Le cinnamate de méthyle trans 7 (1g, 25ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (0,8g p-chloraniline, 20ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 94-6 élue le

β -chloro α -(p-chlorophényl) dihydrocinnamate de méthyle erythro 8 (450g)

que l'on recristallise dans l'éther de pétrole.

F = 119-120°C (Litt. (1) : F = 124°C)

IR (CCl₄) : 3030, 1745, 1650 et 1150

UV (Cyclohexane) : 260 (570) structure fine

RMN (CCl₄) : 3H à 3,68 (s)

1H à 4,04 (système AB, J=11Hz)

1H à 5,25 (système AB, J=11Hz)

9H à 7,00 (m)

Le mélange éther de pétrole-éther 93-7 élue le cinnamate de méthyle trans 7 qui n'a pas réagi (600mg).

Réaction avec le cinnamate de méthyle cis 10.

Le cinnamate de méthyle cis (834mg, 25ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (1,2g p-chloraniline, 15ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue le produit de départ (750mg) qui n'a pas réagi.

α -(p-chlorophényl) cinnamate de méthyle trans 9

On chauffe à reflux pendant 24 heures une solution de β -chloro α -(p-chlorophényl) dihydrocinnamate de méthyle erythro 8 (1,8g) dans le mélange benzène (20ml)- γ -collidine (20ml).

Après extraction de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut (1,56g) sur silice (50g).

Le mélange éther de pétrole-éther 95-5 élue le β -chloro α -(p-chlorophényl) dihydrocinnamate de méthyle 8 (300mg) qui n'a pas réagi.

Le mélange éther de pétrole-éther 96-4 élue l' α -(p-chlorophényl) cinnamate de méthyle trans 9 (1,2g) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 88-88,5°C (litt. (25) : F = 88,5°C)

IR (CCl₄) : 3030, 1715, 1620 et 1160

UV (cyclohexane) : 283 (14500); 225 (20500).

RMN (CCl₄) : 3H à 3,69 (s)

9H à 7,10 (m)

1H à 7,73 (s)

Réaction avec la benzylidène acétone trans 11

La benzylidène acétone trans 11 (1g, 75ml d'acétone) est traitée par le sel de diazonium (1,6g p-chloraniline, 20ml d'eau) en présence du catalyseur standard (15ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 93-7 élue la

phényl-1 chloro-1 (p-chlorophényl)-2 butanone-3 12 (900mg)

que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 104-105°C

Analyse $C_{16}H_{14}OCl_2$

Calc. %	C 65,54	H 4,81	Cl 24,18
Tr.	65,65	4,87	24,28

IR(CCl_4) : 3030 et 1725

RMN (CCl_4) : 3H à 2,20 (s)

1H à 4,28 (système AB, J=10,5Hz)

1H à 5,38 (système AB, J=10,5Hz)

9H à 7,10 (m)

benzylidène acétone cis 15

Une solution de benzylidène acétone trans (10g) dans le méthanol (200ml) est irradiée pendant 10 heures à 3000 Å (Appareil Rayonet, type Srinivason-Griffin, équipé d'un système tournant, lampes RPR 3000 Å).

Après évaporation du solvant on chromatographie le résidu sur gel de silice (300g). Le mélange éther de pétrole-éther 94-6 élue la

benzylidène acétone cis 15 (6g) qui est liquide.

IR (CCl_4) : 3030 et 1685

RMN (CCl_4) : 3H à 2,08 (s)

1H à 6,07 (système AB, $J=12\text{Hz}$)

1H à 6,73 (système AB, $J=12\text{Hz}$)

5H à 7,20 (m)

Réaction avec la benzylidène acétone cis 15

La benzylidène acétone cis (1g, 70ml d'acétone) est traitée par le sel de diazonium (1,6g p-chloraniline, 20ml d'eau) en présence du catalyseur standard (20ml).

Le mélange éther de pétrole-~~ether~~ 96-4 élue la

phényl-1 chloro-1 (p-chlorophényl)-2 butanone-3 12 (250mg)

que l'on recristallise dans le méthanol et identifie à un échantillon authentique. Le même mélange élue ensuite la benzylidène acétone cis 15 (350mg) qui n'a pas réagi puis la benzylidène acétone trans 11 (460mg) que l'on identifie à un échantillon authentique.

phényl-1 (p-chlorophényl)-2 butène-1 one-3 13

Une solution de phényl-1 chloro-1 (p-chlorophényl)-2 butanone-3 (850mg) dans le mélange benzène (20ml)-pipéridine (5ml) est chauffée à reflux pendant 6 heures.

Après extraction de la façon habituelle, on chromatographie le produit brut sur gel de silice (50g).

Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue la

phényl-1 (p-chlorophényl)-2 butène-2 one-3 13 (600mg)

que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 106-107°C (Litt. (28) : 105-106°C)

IR (CCl₄) : 3030, 1680 et 1600

UV (EtOH) : 226 (16200), 295 (15500)

RMN (CCl₄) : 3H à 2,22 (s)

9H à 7,10 (m)

1H à 7,51 (s)

Réaction de SANDMEYER à -22°C

A de l'acétone (60ml) maintenue à -22°C, on ajoute une solution de sel de diazonium (1g p-chloraniline, 20ml d'eau) puis le catalyseur standard (30ml). Après la fin du dégagement d'azote on ajoute à la solution rouge obtenue une solution de triphénylphosphine (6g) dans l'acétone (80ml) en maintenant toujours la température à -22°C. La solution se décolore tandis que $\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3$ précipite. On laisse revenir à température ordinaire, filtre $\text{CuCl}(\text{PPh}_3)_3$ et extrait le filtrat de la façon habituelle.

Le mélange éther de pétrole-éther 97-3 élue la triphénylphosphine en excès.

Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue la

(p-chlorophénylhydrazono)-1 (p-chlorophényl)-1 acétone 16 (120mg)

que l'on recristallise dans le méthanol et identifie à un échantillon authentique.

Synthèse de la (p-chlorophénylhydrazono)-1 (p-chlorophényl)-1 acétone 16

a - acide p-chlorophényl acétique 18

préparé selon WALTHER et WETZLICH (38) :

F = 104-105°C (Litt. (38) : F=105°C)

b - p-chlorophénylacétone 19

A une solution de méthyllithium préparée à partir de lithium (700mg) et d'iodure de méthyle (7,1g) dans l'éther anhydre (35ml) on ajoute une solution d'acide p-chlorophényl acétique 18 (1,7g) dans l'éther anhydre (30ml) en maintenant la température à 0°C. Après hydrolyse par du chlorure d'ammonium et de la glace, on extrait de la façon habituelle. Le produit brut est chromatographié sur gel de silice (150g).

Le produit brut est chromatographié sur cc

Le mélange éther de pétrole-éther 86-14 élue la

p-chlorophénylacétone 19 (800mg), liquide, caractérisée par sa semicarbazone
F = 186-188°C (Litt. (39) : F = 188°C).

Le mélange éther de pétrole-éther ~~75-25~~ élue un deuxième produit (450mg) qui est vraisemblablement l'alcool tertiaire correspondant, mais qui n'a pas été autrement caractérisé.

c - (p-chlorophényl)-1 propanedione-1,2 20

A une solution de p-chlorophénylacétone 19 (1g) dans l'éthanol (20ml) on ajoute du dioxyde de sélénium fraîchement sublimé (1g) et chauffe à reflux pendant 48 heures en agitant.

On évapore l'éthanol et chromatographie le résidu sur gel de silice (150g).

Le mélange éther de pétrole-éther 94-6 élue la

(p-chlorophényl)-1 propanedione-1,2 20 (200mg) qui est une huile jaune.

d - p-chlorophényl hydrazine 21

préparé selon WILLGERODT et Coll. (40) :

F = 88°C

(Litt. (40) : F = 83°C)

e - (p-chlorophénylhydrazono)-1 (p-chlorophényl)-1 acétone 16

A une solution de (p-chlorophényl)-1 propandione-1,2 (180mg) dans le méthanol, on ajoute une solution de p-chlorophényl hydrazine (150mg) dans le méthanol en présence d'acide chlorhydrique concentré (2 gouttes). On laisse reposer pendant 4 heures, filtre le produit qui a précipité.

Le produit est placé sur une plaque de chromatographie en couche mince préparative, le développement se faisant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 70-30.

On isole ainsi la :

(p-chlorophénylhydrazono)-1 (p-chlorophényl)-1 acétone 16 (50mg) que l'on recristallise dans l'hexane et identifie à l'échantillon précédemment obtenu.

Un deuxième produit plus polaire est obtenu mais n'a pas été caractérisé plus avant. Il s'agit vraisemblablement de la (p-chlorophényl)-1 (p-chlorophénylhydrazo)-2 propanone-1 22.

Deuxième partie : arylation des cétones.

p-chlorophénylacétone 41

a - excès d'acétate d'énol.

L'acétate d'isopropényle 23 (5ml, 60ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (1g p-chloraniline, 20ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élue la p-chlorophényl acétone 41 (580mg).

IR (CCl_4) : 3030, 1715 et 1600

RMN (CCl_4) : 4H à 7,15 (m)

2H à 3,55 (s)

3H à 2,05 (s)

semi carbazone : F = 186-188°C (Litt. (39) : F=188°C)

b - excès de sel de diazonium.

L'acétate d'isopropényle (390mg, 50ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (1g p-chloraniline, 20ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élue la p-chlorophénylacétone 41 (65mg) identifiée à un échantillon authentique. Sa semicarbazone est également identifiée à un échantillon authentique.

Acétoxy-1 cyclohexène 24

Préparé selon BEDOUKIAN (47) :

Dans un ballon bicol muni d'un séparateur DEAN-STARK et d'un thermomètre, on chauffe à 120°C pendant 4 heures un mélange de cyclohexanone (20g) et d'anhydride acétique (42g) en présence d'acide p-toluène sulfonique (210mg). On extrait de la façon habituelle puis on distille sous vide. On recueille successivement un mélange de cyclohexanone et d'acétate de cyclohexényle, puis l'acétate de cyclohexényle pur (9g).

$Eb_6 = 45-46^{\circ}C$ (Litt. (47) : $Eb_{17} = 74-76^{\circ}C$)

IR(CC1₄) : 3010, 1760, 1690 et 1200.

Diméthoxy-1,1 cyclohexane 55

Préparé selon VOSS (57) :

On chauffe à reflux pendant une nuit un mélange de méthanol (47g), de diméthylsulfite (47g) et de cyclohexanone (38g). Après hydrolyse alcaline de l'excès de diméthylsulfite par de la potasse à 40% on extrait de la façon habituelle et distille sous vide.

On recueille un mélange (30g) de diméthoxy-1,1 cyclohexane et de méthoxy-1 cyclohexène (vérifié par RMN) que l'on ne sépare pas mais utilise tel quel dans l'étape suivante.

Méthoxy-1 cyclohexène 40

Préparé selon WIELAND et GARBSCH (53).

On chauffe à 80°C pendant deux heures le mélange précédent (30g) en présence de quinoléine (14g) et de chlorure de benzoyle (10g). On filtre après refroidissement le chlorhydrate de quinoléinium que l'on lave à l'éther anhydre. Le filtrat est distillé à pression ordinaire. Après avoir chassé l'éther on recueille un mélange (28g) de cyclohexanone et d'acétate de cyclohexényle, $Eb_{750} = 135-140^{\circ}C$, que l'on filtre sur colonne de silice (200g).

L'éther de pétrole pur élue le méthoxy-1 cyclohexène (10g) que l'on redistille sous vide.

$E_{b_{20}} = 45-48^{\circ}\text{C}$ (Litt. (53) : $E_{b_{12}} = 36^{\circ}\text{C}$)

IR(CCl_4) : 3000, 1670, 1160 et 1180

RMN (CCl_4) : 3H à 3,4 (s)

1H à 4,55 (t, $J=3\text{Hz}$).

(p-chlorophényl)-2 cyclohexanone 42

a - à partir de l'acétate d'énol.

L'acétate de cyclohexényle 24 (2,2g, 50ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (4g p-chloraniline, 30ml d'eau) en présence du catalyseur standard (30ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue l'acétate de cyclohexényle qui n'a pas réagi (1,8g).

Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élue la (p-chlorophényl)-2 cyclohexanone 42 (300mg) que l'on recristallise dans l'éther de pétrole.

$F = 77-78^{\circ}\text{C}$ (Litt. (54) : $F = 77-78^{\circ}\text{C}$)

IR (CCl_4) : 3020 et 1715

RMN (CCl_4) : 4H à 7,10 (m)

1H à 3,45 (q, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=11\text{Hz}$)

b - à partir de l'éther d'énol.

Le méthoxy-1 cyclohexène 40 (900mg, 50ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (1,6g p-chloraniline, 20ml d'eau) en présence du catalyseur standard (15ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 99-1 élue le méthoxy-1 cyclohexène qui n'a pas réagi (600mg).

Le mélange éther de pétrole-éther 80-20 élue la (p-chlorophényl)-2 cyclohexanone 42 (300mg) que l'on identifie à un échantillon authentique.

α -acétoxy styrène 26

Une solution d'acétophénone 25 (18g) dans l'acétate d'isopropényle (30g) est portée à reflux pendant une nuit en présence d'acide sulfurique concentré (5 gouttes).

Par distillation à pression ordinaire on chasse l'excès d'acétate d'isopropényle et l'acétone formée puis on fractionne à pression réduite. On recueille l' α -acétoxystyrène 26 (7g) souillé de 10% d'acétophénone (CPV).

$Eb_{25} = 118-120^{\circ}C$ (Litt. (48) : $Eb_{10} = 106^{\circ}C$)

IR(CCl_4) : 3100, 1670, 1200 et 885

RMN (CCl_4) : 5H à 7,40 (m)

1H à 5,47 (d, $J=2Hz$)

1H à 5,04 (d, $J=2Hz$)

3H à 2,05 (s).

p-chlorophénylacétophénone 43

L' α -acétoxystyrène 26 (1g, 70ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (3,2g p-chloraniline, 25ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 90-10 élue un mélange d' α -acétoxystyrène qui n'a pas réagi et d'un produit cristallisé. On reprend ce mélange par l'éther de pétrole qui ne dissout que l' α -acétoxystyrène liquide. On récupère ainsi la p-chlorophényl acétophénone 43 (678mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 138°C (Litt. (55) : F=138°C)
IR (CCl₄) : 1690
RMN (CCl₄) : 9H entre 7,00 et 8,00 (signal complexe)
2H à 4,15 (s)

α -acétoxy stilbène 28

Préparé selon BARNES et coll. (49).

On chauffe à reflux pendant une heure une solution de desoxybenzoïne 27 (3g) dans l'anhydride acétique (150ml) en présence d'acétate de sodium anhydre pulvérisé (3g). On extrait de la façon habituelle l' α -acétoxystilbène 28 (2,8g) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 104-106°C (Litt. (49) : F=102-106°C)
IR (CCl₄) : 1770, 1180 et 1190
RMN (CCl₄) : 10H à 7,35 (m)
1H à 6,62 (s)
3H à 2,20 (s)

α -(p-chlorophényl) desoxybenzoïne 44

L' α -acétoxy stilbène 28 (295mg, 25ml d'acétone) est traitée par le sel de diazonium (1,6g p-chloraniline, 15ml d'eau) en présence du catalyseur standard (15ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 90-10 élue 1' α -(p-chlorophényl) acétoxybenzoïne 44 (145mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 103-104°C (Litt. (56) : F=104°C)

IR (CCl₄) : 3030 et 1690

RMN (CCl₄) : 14H entre 7,21 et 8,10 (signal complexe)
1H à 6,01 (s)

Le mélange éther de pétrole-éther 88-12 élue 1' α -acétoxy stilbène (150mg) qui n'a pas réagi.

Acétoxy-3 β cholestadiène-3,5 39

Préparé selon REICH (52):

On chauffe à reflux pendant deux heures une solution de cholestène-4 one-3 38 (4g) dans le mélange anhydride acétique (20ml)-chlorure d'acétyle (15ml). Après hydrolyse par l'eau glacée on extrait de la façon habituelle et recristallise l'acétoxy-3 β cholestadiène-3,5 39 (3,2g) dans le méthanol.

F = 80-82°C (Litt. (52) : F = 81°C)

IR (CCl₄) : 1760, 1665 et 1635.

(p-chlorophényl)-6 β cholestène-4 one-3 50

L'acétoxy-3 β cholestadiène-3,5 39 (500mg, 75ml d'acétone et 5ml de chlorure de méthylène) est traitée par le sel de diazonium (2g p-chloraniline, 20ml d'eau) en présence du catalyseur standard (20ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 84-16 élue la (p-chlorophényl)-6 β cholestène-4 one-3 50 (340mg) que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 155°C

Analyse C ₃₃ H ₄₇ OCl	Calc. %	C 80,04	H 9,57	Cl 7,15
	Tr.	80,08	9,66	7,07

IR (CCl₄) : 1680 et 1610

RMN (CCl₄) : 4H à 7,28 (s)

1H à 5,91 (s)

1H à 3,65 (s élargi, Γ =9Hz)

Acétoxy-2 méthyl-4 pentadiène-1,3 et acétoxy-4 méthyl-2 pentadiène-1,3 34 et 35.

On chauffe à reflux pendant deux heures une solution d'oxyde de mésityle 33 (20g) dans l'acétate d'isopropényle (50g) en présence d'acide sulfurique (5 gouttes).

On chasse à pression ordinaire l'excès d'acétate d'isopropényle et l'acétone formée puis fractionne le résidu sous pression réduite. On recueille un mélange (CPV) des deux acétates de diénol 34 et 35 (15g).

$Eb_{10} = 57-60^{\circ}C$ (Litt. (50) : $Eb_{10} = 57,5-58^{\circ}C$)

IR (CCl_4) : 3095, 1760, 1200 et 890.

Réaction avec les acétates de diénol de l'oxyde de mésityle.

Le mélange d'acétates de diénol de l'oxyde de mésityle 34 et 35 (3g, 70ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (4g de p-chloraniline, 30ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 94-6 élue des huiles (120mg) renfermant les acétates de diénol qui n'ont pas réagi, mais qui n'ont pas été étudiés plus avant. Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue la

(p-chlorophényl)-1 méthyl-4 pentène-3 one-2 49 (700mg) que l'on recristallise dans l'hexane.

F = $63-64^{\circ}C$

Analyse $C_{12}H_{13}OCl$	Calc. %	C 68,94	H 6,35	Cl 17,00
	Tr.	69,06	6,28	16,99

IR(CCl_4) : 3030, 1690 et 1620.

RMN (CCl_4) : 3H à 1,83 (d, J=1,3Hz)

3H à 2,10 (d, J=1,3Hz)

2H à 3,55 (s)

1H à 6,20 (spxtuplet, J=1,3Hz)

4H à 7,16 (m).

le même mélange élue ensuite la

(p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentène-2 one-4 cis 48 (580mg)

qui est une huile.

IR(CCl_4) : 1695 et 1620

RMN (CCl_4) : 3H à 1,75 (d, $J=1,3\text{Hz}$)

3H à 2,15 (s)

2H à 3,88 (s)

1H à 6,10 (s élargi, $T=4\text{Hz}$)

4H à 7,18 (s)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone, recristallisée dans le méthanol.

F = 199-200°C

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$

Calc. %	C 55,60	H 4,41	N 14,41	Cl 9,12
	55,63	4,38	14,40	9,07

Le mélange éther de pétrole-éther 90-10 élue finalement la

(p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentène-2 one-4 trans 47 (1,7g)

qui est une huile.

IR(CCl_4) : 3040, 1695 et 1620

RMN(CCl_4) : 3H à 2,04 (d, $J=1,3\text{Hz}$)

3H à 2,10 (s)

2H à 3,38 (s)

1H à 6,05 (q, $J=1,3\text{Hz}$)

4H à 7,20 (m)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone, recristallisée dans le mélange chloroforme-méthanol et identifié à la DNP de la (p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentène-2 one-4 cis 48.

(p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentanone-4 54

a - on agite sous atmosphère d'hydrogène pendant une nuit une solution de (p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentène-2 one-4 trans 47 (580mg) dans l'acétate d'éthyle (25ml) en présence de palladium sur charbon (5%, 300mg).

On filtre le catalyseur, chasse le solvant sous vide et recueille une huile (490mg) qui est la (p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentanone-4 54.

IR(CCl_4) : 3050 et 1715

RMN(CCl_4) : 3H à 0,83 (d, J=6Hz)

3H à 1,98 (s)

4H à 7,00 (m)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone recristallisée dans le méthanol:

F = 78-79°C

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$

Calc. %	C 55,32	H 4,90	N 14,34	Cl 9,07
Tr.	55,40	5,00	14,39	9,12

b - on hydrogène de la même façon la (p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentène-2 one-4 cis 48 (150mg) dans l'acétate d'éthyle (25ml) en présence de palladium sur charbon (5%, 150mg).

La (p-chlorophényl)-1 méthyl-2 pentanone-4 54 obtenue (130mg) est identifiée à un échantillon authentique par sa DNP.

phényl-1 acétoxy-3 butadiène-1,3 30

On chauffe à reflux pendant deux heures une solution de benzyldène acétone 29 (2g) dans l'acétate d'isopropényle (25ml) en présence d'acide sulfurique (4 gouttes).

Après extraction de la façon habituelle, on obtient un produit liquide (1,9g) pur à 80% (CPV) qui est le phényl-1 acétoxy-3 butadiène-1,3 30 très instable que l'on ne cherche à pas à purifier plus avant.

IR(CCl₄) : 3080, 1760 et 1180

RMN(CCl₄) : 3H à 2,17 (s)

1H à 4,90 (système AB, J=1,5Hz)

1H à 4,98 (système AB, J=1,5Hz)

5H à 7,25 (m)

Réaction avec le phényl-1 acétoxy-3 butadiène-1,3 30

a - le phényl-1 acétoxy-3 butadiène-1,3 30 pur à 80% (1g, 75ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (3,2g p-chloraniline, 30ml d'eau) en présence du catalyseur standard (35ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue la

phényl-1 chloro-1 di(p-chlorophényl)-2,4 butanone-3 46 (393mg)

que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 146°C

Analyse C₂₂H₁₇OCl₃

Calc. % C 65,45 H 4,24 Tr% C 65,38 H 4,78

IR(CCl₄) : 3030 et 1720

UV(EtOH) : 290(465); 268(735); 260(735).

RMN(CCl₄) : 2H à 3,85 (s)

1H à 4,45 (système AB, J=10,5Hz)

1H à 5,46 (système AB, J=10,5Hz)

13H à 7,10 (m)

Le mélange éther de pétrole-éther 90-10 élue la

phényl-1 (p-chlorophényl)-4 butène-1 one-3 trans 45 (317mg)

que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 117°C

Analyse $C_{16}H_{13}OCl$

Calc. %	C 74,85	H 5,08	Cl 13,81
---------	---------	--------	----------

Tr.	74,76	5,19	13,88
-----	-------	------	-------

IR(CCl_4) : 3030, 1685 et 1605.

UV(EtOH) : 296 (17200)

RMN(CCl_4) : 2H à 3,80 (s)

1H à 6,60 (système AB, J=16Hz)

1H à 7,50 (système AB, J=16Hz)

9H à 7,20 (m)

b - le phényl-1 acétoxy-3 butadiène-1,3 30 pur à 80% (1g, 75ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (1,6g p-chloraniline, 20 ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml).

De la même manière que précédemment on isole par chromatographie:

la phényl-1 chloro-1 di(p-chlorophényl)-2,4 butanone-3 46 (100mg)

et la phényl-1 (p-chlorophényl)-4 butène-1 one-3 trans 45 (450mg)

qui sont identifiées à des échantillons authentiques.

phényl-1 (p-chlorophényl)-4 butanone-3 53

On agite sous atmosphère d'hydrogène pendant une heure une solution de phényl-1 (p-chlorophényl)-4 butène-1 one-3 trans 45 (380mg) dans l'acétate d'éthyle (30ml) en présence de palladium sur charbon (5%, 200mg).

On filtre le catalyseur, chasse le solvant sous vide et recueille la p hnyl-1 (p-chlorophényl)-4 butanone-3 53 (360mg) que l'on filtre sur une colonne de silice (50g), l'élution se faisant par un mélange éther de pétrole-éther 88-12, puis recristallise dans le méthanol.

F = 61-62 C

Analyse $C_{16}H_{15}OCl$

Calc. %	C 74,27	H 5,84	Cl 13,70
Tr.	74,35	6,07	13,51

IR(CCl_4) : 3030 et 1715

RMN (CCl_4) : 4H   2,72 (s élargi)

2H   3,48 (s)

9H   7,05 (m)

Benzoyloxy-17  acétoxy-5 des-A estradi ne-5 (10), 9 (11) 37

On chauffe à reflux pendant une heure une solution de benzoyloxy-17  des-A estrène-9(10) one-5 36 (2g) dans l'acétate d'isopropényle (15ml) en présence d'acide sulfurique (3 gouttes).

Après extraction de la façon habituelle on recueille le benzoyloxy-17  acétoxy-5 des-A estradi ne-5(10), 9(11) 37 (2g) que l'on recristallise dans le méthanol.

F=110 C

(Litt. (51) : F=110 C)

Réaction avec le benzoyloxy-17  acétoxy-5 des-A estradi ne-5(10), 9(11) 37

Le benzoyloxy-17  acétoxy-5 des-A estradi ne-5(10), 9(11) 37 (500mg, 75ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (2g p-chloraniline, 20ml d'eau) en présence du catalyseur standard (20ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 84-16 élue le produit de départ qui n'a pas réagi.

Le mélange éther de pétrole-~~éther~~ 78-22 élue la

benzoyloxy-17 β (p-chlorophényl)-11 des-A estrène-9(11) one-5 52 (150mg) qui est une huile.

IR(CCl₄) : 1720 et 1670

RMN(CCl₄) : 3H à 1,05(s)

1H à 4,91 (t élargi, J=8Hz)

1H à 5,88 (système AB, J=10Hz)

1H à 6,30 (système AB, J=10Hz)

9H entre 6,50 et 8,00 (signal complexe)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone recristallisée dans le méthanol.

F = 76-79°C

Analyse C₃₃H₃₁N₄O₆Cl

Calc. %	C 64,44	H 5,08
---------	---------	--------

Tr.	64,35	5,10
-----	-------	------

Le mélange éther de pétrole-éther 75-25 élue la

benzoyloxy-17 β (p-chlorophényl)-11 α des-A estrène-9(10) one-5 51 (130mg)
qui est une huile.

IR(CCl₄) : 1720 et 1675

RMN(CCl₄) : 3H à 1,13 (s)

1H à 3,51 (signal large, T=20Hz)

1H à 4,82 (t élargi, J=8Hz)

1H à 4,98 (s élargi)

9H entre 6,70 et 8,00 (signal complexe)

Dinitro-2,4 phénylhydrazone recristallisée dans le méthanol.

F = 90-93°C

Analyse $C_{33}H_{31}N_4O_6Cl$

Calc. %	C 64,44	H 5,08	Cl 5,76
Tr.	64,39	5,20	5,78

phényl-1 acétoxy-2 propène-1 32

On chauffe à reflux pendant 48 heures une solution de benzyl méthylcétone 31 (40g) dans l'anhydride acétique (50g) en présence d'acétate de sodium anhydre pulvérisé (1g).

Après extraction de la façon habituelle on chromatographie le produit brut (10g) sur gel de silice (150g).

Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue le

phényl-1 acétoxy-2 propène-1 32 (6g), mélange d'isomères cis-trans (CPV et RMN).

IR(CCl_4) : 3030, 1760, 1675 et 1140.

RMN(CCl_4) : 6H à 2,00 (m)

1H à 5,73 (s élargi) et 6,08 (s élargi)

5H à 7,10 (m)

le mélange éther de pétrole-éther 90-10 élue la benzylméthylcétone 31 (3g) qui n'a pas réagi.

Réaction avec le phényl-1 acétoxy-2 propène-1 32

Le phényl-1 acétoxy-2 propène-1 32 (1g, 70ml d'acétone) est traité par le sel de diazonium (2,9g p-chloraniline, 25ml d'eau) en présence du catalyseur standard (25ml).

Le mélange éther de pétrole-éther 92-8 élue le produit de départ (0,95g) qui n'a pas réagi.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - H. MEERWEIN, E. BUCHNER et K. van EMSTER, J. prakt. chem. (2), 1939, 152, 237.
- 2 - E. MULLER, Angew. Chem., 1949, 61, 179.
- 3 - F. BERGMANN et D. SCHAPIRO, J. Org. Chem., 1947, 12, 57.
- 4 - L. DENIVELLE et D. RAZAVI, C.R. Acad. Sci., 1953, 237, 570.
- 5 - C.F. KOELSCH, J. amer. chem. Soc., 1943, 65, 57.
- 6 - P.C. DICKERMAN, K. WEISS et A.K. INGBERMAN, J. Org. Chem., 1956, 21, 380.
- 7 - S.J. CRISTOL et W.P. NORRIS, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 3005.
- 8 - C.S. RONDESTVEDT Jr., Organic Reactions, 1960, 11, 189.
- 9 - S.J. RAI et K.B.L. MATHUR, J. Indian Chem. Soc., 1947, 24, 413.
- 10 - C.S. RONDESTVEDT Jr et O. VOGL, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 2313.
- 11 - F. BERGMANN et Z. WEINBERG, J. Org. Chem., 1941, 6, 134.
- 12 - J.K. KOCHI, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 1228.
- 13 - J.K. KOCHI, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5090.
- 14 - J.K. KOCHI, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 2942.
- 15 - J.K. KOCHI, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5274.
- 16 - C.S. RONDESTVEDT Jr. et O. VOGL, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 2313.
- 17 - C.F. KOELSCH et V. BOEKELHEIDE, J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 412.
- 18 - O. VOGL et C.S. RONDESTVEDT Jr., J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3067.
- 19 - G.N. SCHRAUZER, Chem. Ber., 1961, 94, 1891.
- 20 - O. VOGL et C.S. RONDESTVEDT Jr., J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 3799.
- 21 - I.J. RINKES, Rec. Trav. chim., Pays Bas, 1927, 46, 272.
- 22 - R. ANSCHUTZ, Ber., 1879, 12, 2283.
- 23 - R.T.M. FRASER et H. TAUBE, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 5514.
ibidem, 1961, 83, 2242.

- 24 - R. STOERMER, Ber., 1909, 42, 4865.
- 25 - J.F. CODINGTON et E. MOSETTIG, J. Org. Chem., 1952, 17, 1027.
- 26 -
- 27 - G. van BREE, Bull. Soc. chim. belges, 1948, 57, 71.
- 28 - P. L'ECUYER et C.A. OLIVIER, Can. J. Research, 1949, 27, (B), 689.
- 29 - F.M. LEWIS et F.R. MAYO, J. amer. Chem. Soc., 1948, 70, 1533.
- 30 - M. ASSCHER et D. VOFSI, J. Chem. Soc., 1963, p.1887,
ibidem, 1964, p.4962.
- 31 - P.S. SKELL et R.C. WOODWORTH, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 4638.
- 32 - a - G. WILKINSON, Bull. Soc. chim., 1968, p.5055.
b - J.F. BIELLMANN, H. HEMMER et J. LEVISALLES, Alkene complexes of transition
metals as reactive intermediates in J. ZABICKY, The chemistry of alkenes,
Interscience Publishers, Londres, 1970, Vol.2 p.215.
- 33 - L. MALAPRADE, C.R. Acad. Sci., 1937, 204, 979.
- 34 - M.A. MUHS et F.T. WEISS, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 4967.
- 35 - W.S. DORSEY et H.J. LUCAS, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 1665.
- 36 - J. LEVISALLES, Chimie et Industrie, Génie chimique, 1970, 103, 525.
- 37 - A. PANUNZI, A. DERENZI et G. PAIARO, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 3488.
- 38 - R. Von WALTHER et A. WETZLICH, J. prakt. Chemie, (2), 1900, 61, 169.
- 39 - G. CAVALLINI, E. MASSARANI et D. NARDI, Chem. Abstr., 1959, 53, 19929h.
- 40 - C. WILLGERODT et A. BOHM, J. prakt. Chemie (2), 1891, 43, 482.
- 41 - R.R. PHILLIPS, Organic Reactions, 1959, 10, 143.
- 42 - R. LEVINE et W.L. FERNELIUS, Chem. Rev., 1954, 54, 498.
- 43 - W.W. LEAKE et R. LEVINE, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 1169.
- 44 - H.C. BROWN et M.M. ROGIC, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 4304.
- 45 - R.F. HECK, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 6707.
- 46 - R.F. HECK, J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 5535.
- 47 - P.Z. BEDOUKIAN, J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 1430.
- 48 - W.M. QUATTLEBAUM et C.A. NOFFSINGER, Chem. Abstr., 1949, 43, 7038b.

- 49 - R.P. BARNES, S.R. COOPER, V.J. TULANE et H. DELANEY, J. Org. Chem., 1943, 8, 153.
- 50 - B.H. GWYNN et E.F. DEGERING, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 2217.
- 51 - J.P. BERTHELOT, Thèse, Nancy, 1970.
- 52 - H. REICH et A. LARDON, Helv. chim. Acta, 1946, 29, 671.
- 53 - H. WIELAND et P. GARBSCH, Ber., 1926, 59, 2490.
- 54 - C.D. GUTSCHE, H.F. STROHMAYER et J.M. CHANG, J. Org. Chem., 1958, 23, 1.
- 55 - S.S. JENKINS et E.M. RICHARDSON, J. amer. chem. Soc., 1933, 55, 1618.
- 56 - E.C. DODDS, L. GOLDBERG, E.I. GRUNFELD, W. LAWSON, C.M. SAFFER et R. ROBINSON, Proc. Roy. Soc., (B), 1944, 132, 83.
- 57 - W. VOSS, Ann. chem., 1931, 485, 283.
- 58 - G.J. KARABATSOS, G.C. SONNICHSEN, N. HSI, D.J. FENOGLIO, J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 5067.
- 59 - N.S. BAACAA et D.H. WILLIAMS, Applications of NMR Spectroscopy in organic Chemistry, Holden-Day, Londres, 1964.

